

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CARLA MARIA BERALDI GOMES

SÍNTESE E DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DO FEROMÔNIO  
SEXUAL DE *Pellaea stictica* (HETEROPTERA: PENTATOMIDAE), 2,4,8,13-  
TETRAMETILTETRADECAN-1-OL

CURITIBA

2020

CARLA MARIA BERALDI GOMES

SÍNTESE E DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DO FEROMÔNIO  
SEXUAL DE *PELLAEA STICTICA* (HETEROPTERA: PENTATOMIDAE), 2,4,8,13-  
TETRAMETILTETRADECAN-1-OL

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em  
Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade  
Federal do Paraná, como requisito parcial à  
obtenção do título de Doutora em Química, área de  
concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Paulo H. G. Zarbin

CURITIBA

2020

Catálogo na Fonte: Sistema de Bibliotecas, UFPR  
Biblioteca de Ciência e Tecnologia

G633s      Gomes, Carla Maria Beraldi  
             Síntese e determinação da configuração absoluta do feromônio sexual de *pellaea stictica*  
             (*heteroptera: pentatomidae*), 2,4,8,13- *tetrametiltetradecan-1-ol* [recurso eletrônico] / Carla Maria  
             Beraldi Gomes. – Curitiba, 2020.

             Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação  
             em Química, 2020.

             Orientador: Paulo Henrique Gorgatti Zarbin.

             1. Feromônios. 2. Ecologia química. I. Universidade Federal do Paraná. II. Zarbin, Paulo Henrique  
             Gorgatti. III. Título.

CDD: 577.14

Bibliotecária: Vanusa Maciel CRB- 9/1928

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **CARLA MARIA BERALDI GOMES** intitulada: **SINTESE E DETERMINAÇÃO DA CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DO FEROMÔNIO SEXUAL DE *Pellaea stictica* (HETEROPTERA: PENTATOMIDAE), 2,4,8,13-TETRAMETILTETRADECAN-1-OL**, sob orientação do Prof. Dr. PAULO HENRIQUE GORGATTI ZARBIN, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 18 de Dezembro de 2020.



PAULO HENRIQUE GORGATTI ZARBIN  
Presidente da Banca Examinadora



CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Jan  
Bergmann

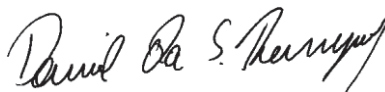
Firmado digitalmente por Jan Bergmann  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=Jan Bergmann, o=P. Universidad  
Católica de Valparaíso, ou=Instituto de Química,  
email=jan.bergmann@pucv.cl, c=CL  
Fecha: 2021.02.09 20:13:27 -0300

JAN BERGMANN  
Avaliador Externo (PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALPARAÍSO)

Marcus Cesar      Marcus Cesar Mandolesi Sa:  
05306896855

Mandolesi Sa: I am approving this document  
Florianopolis/SC  
2021-01-26 14:27:40  
05306896855

MARCUS CESAR MANDOLESI SÁ  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)



DANIEL DA SILVEIRA RAMPON  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



Dedico este trabalho aos meus pais  
Antônio Carlos e Elizabete, ao meu irmão,  
Lucas e ao meu esposo Giovanni  
Por todo apoio e carinho

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por todas as bençãos recebidas, por me dar ânimo e força de vontade para superar todas as dificuldades em minha vida.

Ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Paraná pela oportunidade concedida.

À CAPES pela bolsa de doutorado concedida, incluindo a bolsa do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE-CAPES).

Ao Prof. Dr. Paulo H. G. Zarbin pela oportunidade e confiança na realização deste trabalho. Agradeço por me apresentar à ecologia química, sua beleza e seus grandes desafios, contribuindo imensamente para o desenvolvimento da minha carreira científica.

Ao Prof. Dr. Jocelyn G. Millar por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa, por toda atenção e imenso apoio durante o estágio sanduíche. Agradeço pelas orientações e por todas as experiências sintéticas compartilhadas.

Ao Prof. Dr. Alfredo R. M. de Oliveira, por estar sempre disposto a ajudar, por todos os conselhos, indagações e orientações, em especial agradeço a participação e contribuições no Exame de Qualificação de Doutorado.

À Profa. Dra. Maria Élide A. Stefanello pelas contribuições e correções no projeto de tese e nos relatórios anuais.

Ao Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon pela formação adquirida durante a difícil disciplina de Orgânica Avançada, por sua participação e contribuições feitas no projeto de tese e no Exame de Qualificação de Doutorado.

À Profa. Caroline da Ros M. D'oca por prontamente ter aceitado meu convite para participação no Exame de Qualificação, por todas as contribuições durante a avaliação.

À Profa Dra Sônia F. Zawaski por disponibilizar o equipamento para realização das reações de ozonólise.

A todos os professores que contribuíram para minha formação nas disciplinas cursadas durante o doutorado.

A todos os servidores e funcionários do Departamento de Química.

Aos integrantes do Laboratório de Semioquímicos, em especial ao Diogo e à Daiane por toda a ajuda experimental, conselhos e orientações desde o início do doutorado.

Aos colegas da “Síntese”, por sempre estarem dispostos e à postos para ajudar, ao Rodolfo, Valmir e Bruno.

Aos meus pais, Antônio Carlos e Elizabete, meus maiores exemplos de alegria e determinação. Não há como medir minha gratidão pelo apoio, incentivo, pelo amor incondicional, pelos conselhos e por todo esforço realizado para minha formação profissional. Toda conquista minha é na verdade, de vocês!

Ao meu irmão, Lucas, por ser esse grande homem bom, bom pai, filho e irmão, sou muito feliz por ter você em minha vida. Agradeço por sempre me impulsionar a ser melhor, a acreditar em mim e nunca me deixar desistir.

Ao meu querido Giovanni, por ser meu companheiro e por ter caminhado esta jornada junto comigo. Agradeço por todo o seu amor, amizade, compreensão e apoio em todos os momentos difíceis, por me questionar, confiar em mim e me ajudar sempre a crescer, a mostrar o meu melhor. Você é uma pessoa muito especial e agradeço por poder seguir a vida ao seu lado.

Aos meus familiares que sempre torceram por mim, em especial às minhas tias Guiomar, Maria Helena e Vera, obrigada por cada oração e por cada prece para que tudo desse certo, por sempre intercederem à Deus por mim.

Aos irmãos que a vida me presenteou, Beatriz e Júlio, agradeço por toda a parceria, companheirismo, e apoio, vocês são incríveis! Não foi sorte conhecer vocês, foi Deus! Minha amiga obrigada por todo o incentivo, apoio, bronca, por todos os momentos bons que vivemos juntas e que ainda iremos viver.

Aos meus grandes e bons amigos, maringaenses e curitibanos, vocês foram fundamentais nos momentos de descontração, risadas, por todos os anos de amizade, por se fazerem sempre presentes. Agradeço ao Raul e ao Pedro por contribuírem diretamente nesta etapa, pelas caronas nos tempos de pandemia.

Aos amigos que o Departamento de Química me deu e que irei levar para a vida toda, Mara, João Pedro, Pamela, Maria de Fátima, Kátia e Samara. Conhecer vocês e conviver com vocês foi uma das experiências que deram certo neste doutorado, obtida em 100 % de rendimento, com alta taxa de conversão para risadas.

*“A diferença entre ganhar e perder é muitas vezes não desistir”*

*Walt Disney*

## RESUMO

O estudo da ecologia química do percevejo *Pellaea stictica* (Heteroptera: Pentadomidae) está sendo desenvolvido no Laboratório de Semioquímicos desde 2011, sendo descritos os aspectos relativos à biologia de ninfas e adultos e quanto à identificação e síntese dos compostos defensivos e sexual presentes na mistura feromonal. Através de bioensaios, análises em cromatografia gasosa acoplada à eletroantenografia (CG-EAD) e da síntese dos compostos propostos, foi identificado o feromônio sexual macho-específico de *P. stictica*, o álcool 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol. Desde a identificação do primeiro feromônio quiral, em 1968, a *exo-brevicomina*, têm-se o conhecimento da influência da estereoquímica na comunicação química entre os insetos, podendo cada estereoisômero ser responsável por um comportamento. Portanto, para que se possa estabelecer uma correlação entre a estereoquímica do feromônio sexual de *P. stictica* com sua bioatividade é necessária a determinação de sua configuração absoluta. Com este objetivo, foram elaboradas propostas sintéticas e estratégias para resolução cromatográfica para a obtenção e separação dos estereoisômeros do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol. Os resultados obtidos durante a execução do projeto indicaram que o composto produzido por *P. stictica* encontra-se no grupo de estereoisômeros com configuração relativa *sin* para as metilas das posições-2 e -4. Posteriormente, foi possível confirmar esta sugestão e também indicar a estereoquímica da metila da posição-8 como sendo *R*-, por meio da síntese enantiosseletiva de um intermediário quiral partindo-se do reagente comercialmente disponível (*S*)-hidroxi-3-metilpropionato de metila. A partir da proposta biossintética elaborada, sugerindo que todas as metilas tivessem a mesma configuração, foi elaborada a síntese enantiosseletiva do isômero (2*R*,4*R*,8*R*)-2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol. Foi utilizada a estratégia de dessimetrização de compostos *meso* por meio de uma resolução cinética enzimática, fornecendo o intermediário com a configuração desejada, definindo a estereoquímica das ramificações metílicas das posições-2 e -4. As propostas sintéticas tiveram como etapa chave reações de acoplamento de ligações carbono-carbono via reagentes de Grignard e via olefinação de Wittig. Após a derivatização do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol com o isômero (*R*) do reagente de Mosher e por meio de análises de cromatografia em fase gasosa do derivado obtido, foi possível determinar a configuração absoluta do feromônio sexual de *P. stictica* como sendo 2*R*,4*R*,8*R*.

**Palavras-chaves:** feromônio sexual; *Pellaea stictica*; síntese enantiosseletiva; configuração absoluta; resolução cromatográfica.



## ABSTRACT

The chemical ecology study of the stink bug *Pellaea stictica* (Heteroptera: Pentadomidae) has been carried out at Laboratório de Semioquímicos since 2011. Through these studies the biology aspects of nymphs and adults was described, and the defensive and sexual compounds present in the pheromonal mixture were identified. Through bioassays, gas chromatography analysis coupled with electroantenography (GC-EAD) and the synthesis of the proposed structures it was possible to identify a male-specific sexual pheromone of *P. stictica* as 2,4,8,13-tetramethyltetradecan-1-ol. Since the identification of the first chiral pheromone in 1968, exobrevicomin, the influence of stereochemistry in the behavior among insects is known. In order to establish the correlation between the stereochemistry of the sexual pheromone of *P. stictica* and its bioactivity, it is necessary to determine its absolute configuration. For this purpose, synthetic and chromatographic resolution strategies were developed to obtain the stereoisomers of alcohol 2,4,8,13-tetramethyltetradecan-1-ol and test their separation in gas chromatograph. The partial results obtained suggested that the compound produced by *P. stictica* is in the group of stereoisomers with the methyl branches on 2- and 4-positions with *syn* relative configuration. Later on, it was confirmed and the stereochemistry of the methyl branch on 8-position was determined as *R* using a chiral intermediate synthesized from the methyl (*S*)-hydroxy-3-methylpropionate, a commercially available reagent. The biosynthetic proposal suggests that all the methyl branches have the same configuration, so the enantioselective synthesis of (2*R*,4*R*,8*R*)-2,4,8,13-tetramethyltetradecan-1-ol was elaborated. The strategy of kinetic enzymatic resolution of *meso* compounds was used to furnish the intermediate with the appropriate configuration, defining the stereochemistry of the methyl branches on 2- and 4- positions. The developed synthetic routes involved carbon-carbon coupling reactions *via* Grignard reagents and *via* Wittig olefination as key steps. After the derivatization of alcohol 2,4,8,13-tetramethyltetradecan-1-ol with the *R*- isomer of Mosher's reagent and the gas chromatography analysis of this derivative, it was possible to determine the absolute configuration of the pheromone of *P. stictica* as 2*R*,4*R*,8*R*.

**Keywords:** sexual pheromone; *Pellaea stictica*; enantioselective synthesis; absolute configuration; chromatographic resolution.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: A) <i>Bombyx mori</i> (Fonte: Gross, 2007) e seu feromônio sexual, bombikol (1), B) <i>Dendroctonus brevicomis</i> (Caterino, 2014) e seu feromônio de agregação, exo-brevicomina (2) .....	1
Figura 2: A) <i>Popillia japonica</i> (Fonte: Vitanza, 2017) e seu feromônio sexual, ( <i>R</i> )-japonilure (( <i>R</i> )-3), B) <i>Anomala osakana</i> (Fonte: autor desconhecido – Riken Green, 2021) e seu feromônio sexual ( <i>S</i> )-japonilure (( <i>S</i> )-3) .....	3
Figura 3: A) <i>Colletes cunicularius</i> (Fonte: Formstone, 2012) e seu feromônio de atração ( <i>S</i> )-(+)-linalol (( <i>S</i> )-4), B) <i>Lyonetia prunifoliella</i> (Fonte: Hogue, 2018) e os compostos presentes em sua mistura feromonal, (10 <i>S</i> ,14 <i>S</i> )-5, (5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-6 e (5 <i>S</i> ,9 <i>S</i> )-7 .....	4
Figura 4: A) <i>Lasioderma serricorne</i> (Fonte: Rosenfeld, 2016) e o diastereoisômeros da serricornina (8), B) <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Fonte: Gallagher, 2017) e seu feromônio sexual (6 <i>R</i> ,19 <i>R</i> )-9, C) <i>Apis mellifera</i> (Fonte: Shahan, 2014) e os enantiômeros ( <i>R</i> )- e ( <i>S</i> )-10 .....	5
Figura 5: A) <i>Ips calligraphus</i> (esquerda) (Fonte: Vitanza, 2012) e <i>Ips avulsus</i> (direita) (Fonte: Quinn, 2012) e o feromônio ( <i>R</i> )-ipsdienol ( <i>R</i> )-11), B) <i>Ips paraconfusus</i> (Fonte: Vega e Hofstetter, 2014) e o enantiômero ( <i>S</i> )-11, C) <i>Gnathotrichus sulcatus</i> (Fonte: Smith e Hulcr, 2015) e os enantiômeros ( <i>R</i> )- e ( <i>S</i> )-sulcatol (12), D) <i>Tribolium castaneum</i> (Fonte: Khan, Prakash e Agashe, 2016) e os diastereoisômeros (4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )- e (4 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )-tribolure (13) .....	7
Figura 6: A) <i>Euchistus heros</i> (esquerda) (Fonte: Silva, 2013) e sua mistura feromonal (14-16), <i>Piezodorus guildini</i> (direita abaixo) (Fonte: Cret, 2013) e o sesquiterpeno (17), B) <i>Nezara viridula</i> (Fonte: Quinn, 2017) e a estrutura dos compostos <i>cis</i> - e <i>trans</i> -18 .....	9
Figura 7: A) <i>Agroecus griséus</i> (Fonte: Fávaro, 2012), B) <i>Pallantia macunaima</i> (Fonte: Panizzi e Grazia, 2001) e seu feromônio sexual (6 <i>R</i> ,10 <i>S</i> )-pallantiona (19), C) <i>Edessa meditabunda</i> (Fonte: Earnshaw, 2019) e seus componentes feromonais 20 e 21 .....	12
Figura 8: Indivíduos ninfa (esquerda) e adulto (direita) da espécie <i>Pellaea stictica</i> (Fonte: Bugh, 2014) .....	12
Figura 9: A) Comparação dos cromatogramas obtidos dos voláteis de machos e fêmeas de <i>P. stictica</i> , B) Análise de CG-EAD empregando-se extratos de macho e antenas de fêmeas de <i>P. stictica</i> .....	13
Figura 10: Espectro de massas do feromônio de <i>Pellaea stictica</i> , 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (A) .....	15
Figura 11: Ligantes de fosfina utilizados em organocatálise .....	21

Figura 12: A) Separação cromatográfica dos estereoisômeros do tribolure (13) por CG, B) Separação cromatográfica dos estereoisômeros do derivado 13a por CLAE .....	25
Figura 13: Reagentes quirais e aquirais utilizados como derivatizantes para resolução de feromônios com ramificações metílicas .....	26
Figura 14: Separação cromatográfica via CG-DIC de estereoisômeros utilizando coluna VF-23ms A) 68a derivatizados com (S)-63, B) 68b derivatizados com 64 .....	27
Figura 15: Espectro de massas do composto <i>rac</i> -69 .....	32
Figura 16: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos A) <i>rac</i> -69 e, B) <i>rac</i> -70 .....	35
Figura 17: Espectro na região do infravermelho do composto <i>rac</i> -71 .....	37
Figura 18: Espectro de massas do brometo <i>rac</i> -75.....	43
Figura 19: Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos A) <i>rac</i> -74 e B) <i>rac</i> -75 .....	44
Figura 20: Espectro de massas (70eV) do triéster 79 .....	47
Figura 21: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do triéster 79 .....	48
Figura 22: Espectro de massas do diéster 84.....	52
Figura 23: A) Espectro obtido na região do infravermelho para o diéster 84, B) Espectro do diol 57 .....	53
Figura 24: Espectro de massas do derivado monoacetato 58 .....	54
Figura 25: Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos, A) monoacetilado (58), B) diacetilado (61) .....	55
Figura 26: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato 80 .....	56
Figura 27: Cromatogramas obtidos via CG-DIC, utilizando-se coluna RTX-WAX de A) diéster 84 e, B) derivado monoprotetido 85 .....	59
Figura 28: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna SLB-5 A) Fração I (proporção 9:1) B) Fração II (proporção 6:4) C) Fração III (proporção 8:2) D) Extrato <i>P. stictica</i> .....	62
Figura 29: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3$ ) para A) Fração I e, B) Fração III do álcool A sintético .....	64
Figura 30: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100Mz- $\text{CDCl}_3$ ) para A) Fração I e, B) Fração III do álcool A sintético.....	65
Figura 31: Estereoisômeros possíveis do álcool A com configuração relativa 2,4- <i>sin</i> .....	69
Figura 32: Unidades utilizadas na possível biossíntese do feromônio sexual de <i>P. stictica</i> (álcool A).....	70

Figura 33: Cromatogramas obtidos via CG-EM, utilizando-se coluna SLB-5 A) Anidridos (59) destilado, B) Anidridos (59) precipitado .....	73
Figura 34: Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do iodeto 2,4- <i>sin</i> -91 .....	75
Figura 35: Cromatogramas obtidos via CG-DIC, utilizando-se coluna RTX-WAX de A) diéster 84, B) derivado monoprotetido 85, C) Aldeído 93 .....	78
Figura 36: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído <i>rac</i> -93 .....	79
Figura 37: Expansões dos espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ obtidos para A) Aldeído 2,4- <i>sin</i> -93, B) Aldeído <i>rac</i> -93.....	81
Figura 38: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna RTX-WAX A) Álcool <i>rac</i> -A (proporção 60:40), B) Álcool 2,4- <i>sin</i> -A (proporção 75:25), C) Extrato <i>P. stictica</i> . ....	82
Figura 39: Espectro de massas do derivado C .....	84
Figura 40: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (condições: 50–120°C: 10°C/min, 120–126°C: 0.01°C/min, 126–230°C: 10°C/min) do derivado C A) Sintético, B) Extrato <i>P. stictica</i> .....	85
Figura 41: Espectro de massas do derivado D.....	86
Figura 42: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–200°C: 10°C/min, 200–210°C: 0.01°C/min, 210–230°C: 10°C/min) do derivado D A) Sintético, B) Sintético + Extrato <i>P. stictica</i> C) Extrato <i>P. stictica</i> .....	87
Figura 43: Espectro de massas do derivado E .....	88
Figura 44: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado E A) A partir do álcool <i>rac</i> -A, B) A partir do 2,4- <i>sin</i> -A, C) Extrato <i>P. stictica</i> .....	89
Figura 45: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>R</i> )-95 .....	91
Figura 46: Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-99 .....	93
Figura 47: A) Espectro obtido na região do infravermelho para A) álcool ( <i>R</i> )-99, B) brometo ( <i>R</i> )-100.....	94
Figura 48: Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-101 .....	95
Figura 49: Espectro de massas (70eV) do derivado 74-A.....	97
Figura 50: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–120°C: 10°C/min, 120–130°C: 0.01°C/min, 130–230°C: 10°C/min) do derivado 74-A A) A partir do álcool <i>rac</i> -74, B) A partir do álcool ( <i>R</i> )-74 .....	98

Figura 51: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado E A) A partir do álcool 2,4- <i>sin</i> -A, B) A partir do álcool (8 <i>R</i> )-2,4- <i>sin</i> -A, C) Extrato <i>P. stictica</i> . ....	99
Figura 52: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–160°C: 10°C/min, 160–170°C: 0.01°C/min, 170–230°C: 10°C/min) do derivado 58-A A) A partir do monoacetato <i>rac</i> -58, B) monoacetato (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-58 .....	101
Figura 53: Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado E A) A partir do álcool (8 <i>R</i> )-2,4- <i>sin</i> -A, B) A partir do álcool (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-A, C) Extrato <i>P. stictica</i> . ....	103
Figura 54: Cromatograma obtido via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )-E .....	104



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Fluxograma com as etapas normalmente empregadas nos projetos desenvolvidos no Laboratório de Semioquímicos.....	10
Esquema 2: Rota sintética desenvolvida por Fávaro e colaboradores para a síntese do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (A).....	14
Esquema 3: Estrutura do ácido tartárico (33) e málico (34) e os respectivos feromônios sintetizados .....	16
Esquema 4: Feromônios sintetizados a partir dos aminoácidos leucina (36) e ácido glutâmico (37) .....	17
Esquema 5: Feromônios sintetizados por Zarkin e colaboradores a partir do (R)- e (S)- $\beta$ -citronelol (39) e outros terpenos utilizados como fontes “ <i>chiral pool</i> ” .....	18
Esquema 6: A) Estruturas da vittalactona (48) e supellapirona (49), sintetizados a partir (S)-45 e (R)-46, respectivamente, B) Metodologia geral empregada por Ando e colaboradores a partir de (R)- e (S)-47 .....	20
Esquema 7: Formação do catalisador de Cu(I)-Tol-BINAP e método geral de adição 1,4 de reagentes de Grignard a ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados. ....	22
Esquema 8: Metodologia de dessimetização de dióis <i>meso</i> - e <i>anti</i> -57 com o uso de lipases .	23
Esquema 9: Análise retrossintética do feromônio sexual 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (A) .....	29
Esquema 10: Rota sintética desenvolvida para a obtenção do composto <i>rac</i> -75 .....	31
Esquema 11: Mecanismo da reação de ozonólise .....	34
Esquema 12: Mecanismo proposto para a formação do tosilato <i>rac</i> -71.....	36
Esquema 13: Mecanismo proposto para a ativação do magnésio com iodo. ....	38
Esquema 14: Mecanismo proposto para o acoplamento do reagente de Grignard com tosilatos .....	39
Esquema 15: Rota sintética desenvolvida para a obtenção do composto <i>rac</i> -75 .....	40
Esquema 16: Mecanismo proposto para a formação do mesilato <i>rac</i> -76.....	41
Esquema 17: Mecanismo da reação de Appel para obtenção do brometo <i>rac</i> -75.....	42
Esquema 18: Rota sintética para a preparação do tosilato 80 (Bloco B – Caminho B1). ....	45
Esquema 19: Mecanismo da reação de Michael para obtenção do triéster 79 .....	46
Esquema 20: Rota sintética alternativa para a obtenção do diácido 60.....	49
Esquema 21: Mecanismo proposto para a formação da dicetona 83.....	50

Esquema 22: Proposta sintética para obtenção do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetracan-1-ol (A). .....	57
Esquema 23: Nova proposta para a obtenção do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetracan-1-ol (A). 58	
Esquema 24: Mecanismo da reação de acoplamento com iodeto de cobre (I).....	61
Esquema 25: Rota biossintética proposta para a síntese do feromônio sexual de <i>P. stictica</i> (A) .....	71
Esquema 26: Rota sintética para a preparação do derivado 2,4- <i>sin</i> -85 (bloco B – caminho B2). .....	72
Esquema 27: Metodologia empregada para a preparação do iodeto 2,4- <i>sin</i> -91 .....	74
Esquema 28: Nova proposta sintética para o acoplamento entre os blocos A e B – caminho B3. .....	77
Esquema 29: Metodologia para a obtenção do álcool secundário (B) .....	83
Esquema 30: Rota sintética desenvolvida para a obtenção dos brometos ( <i>R</i> )- e ( <i>S</i> )-75.....	90
Esquema 31: Mecanismo da reação de Pinner para formação do éster etílico ( <i>R</i> )-101c.....	96
Esquema 32: Rota sintética desenvolvida para a obtenção do aldeído (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-93 e posterior acoplamento com o brometo ( <i>R</i> )-75 via olefinação de Wittig.....	100

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Comparação dos deslocamentos químicos em RMN $^1\text{H}$ ( $\text{H}_a$ e $\text{H}_b$ ) e $^{13}\text{C}$ (C-1 e C-3) entre isômeros com configuração relativa 2,4- <i>sin</i> (87,89,90) com a Fração I do álcool A sintético.....	68
Tabela 2: Comparação dos deslocamentos químicos em RMN $^1\text{H}$ ( $\text{H}_a$ e $\text{H}_b$ ) e $^{13}\text{C}$ (C-1 e C-3) entre isômeros com configuração relativa 2,4- <i>anti</i> (87,89,90) com a Fração III do álcool A sintético.....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>CAL-B</b>	Lipase de Candida antarctica B
<b>CCD</b>	Cromatografia em camada delgada
<b>CG</b>	Cromatografia em fase gasosa
<b>CG-EAD</b>	Cromatografia em fase gasosa acoplada à eletroantenografia
<b>CG-EM</b>	Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
<b>CG-DIC</b>	Cromatografia em fase gasosa acoplada à detector de ionização em chama
<b>CLAE</b>	Cromatografia em fase líquida de alta eficiência
<b>d</b>	duplete
<b>dd</b>	duplo duplete
<b>dt</b>	duplo tripleto
<b>DAGs</b>	Glândulas abdominais dorsais
<b>DEPT</b>	do inglês, <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
<b>DHP</b>	3,4-diidro-2H-pirano
<b>DIBAL-H</b>	Hidreto de di-isobutilalumínio
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>dt</b>	duplo tripleto
<b>ee</b>	Excesso enantiomérico
<b>EM</b>	Espectrometria de massas
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IV</b>	Espectroscopia na região do infravermelho
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b>LDA</b>	Di-isopropilamideto de lítio
<b>m</b>	multiplete
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
<b>MsCl</b>	Cloreto de mesila
<b>MTBE</b>	Éter tert-butil metílico
<b>MTG</b>	Glândula metatorácica

<b><i>m/z</i></b>	Razão massa/carga
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -butillítio
<b>oct</b>	octeto
<b>Pd/C</b>	Paládio suportado em carbono
<b>PDC</b>	Dicromato de piridínio
<b>PPL</b>	Lipase de pâncreas de porco
<b>ppm</b>	Partes por milhão
<b><i>p</i>-TSA</b>	Ácido <i>p</i> -toluenosulfônico
<b>Py</b>	Piridina
<b>RMN</b>	Ressonância magnética nuclear
<b>s</b>	simpleto
<b>t</b>	triplete
<b>t. a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
<b>TBDMSCl</b>	Cloreto de tert-butildimetilsilano
<b>Tf<sub>2</sub>O</b>	Anidrido tríflico
<b>TEMPO</b>	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
<b>THF</b>	Tetraidrofurano
<b>THP</b>	Tetraidropirano
<b>TsCl</b>	Cloreto de toсила
<b>[α]<sub>D</sub></b>	Rotação óptica específica
<b>δ</b>	Deslocamento químico em ppm
<b>δ<sub>H</sub></b>	Deslocamento químico do hidrogênio, em ppm
<b>δ<sub>C</sub></b>	Deslocamento químico do carbono, em ppm
<b>ν</b>	Número de onda



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 ECOLOGIA QUÍMICA, SEMIOQUÍMICOS E FEROMÔNIOS QUIRAIS.....	1
1.2 SEMIOQUÍMICOS IDENTIFICADOS DE PENTATOMÍDEOS PRESENTES NO BRASIL.....	7
1.3 ESTUDOS RELATIVOS À ESPÉCIE <i>Pellaea stictica</i> .....	12
1.4 ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE ASSIMÉTRICA.....	16
1.5 ESTRATÉGIAS PARA RESOLUÇÃO CROMATOGRÁFICA DE ESTEREOISÔMEROS .....	24
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
3.1 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO A.....	30
3.2 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO B – CAMINHO B1 .....	44
3.3 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE OS BLOCOS A E B.....	57
3.4 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO B – CAMINHO B2 .....	71
3.5 ESTUDO DA SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DOS ESTEREOISÔMEROS DO ÁLCOOL A .....	82
3.6 SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DO BROMETO 75 (BLOCO C) .....	89
3.7 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE OS BLOCOS C E B – CAMINHO B2 .....	98
3.8 SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DO DERIVADO (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-94 (BLOCO B – CAMINHO B4).....	99
<b>4. MATERIAS E MÉTODOS .....</b>	<b>105</b>
4.1 GENERALIDADES .....	105
4.2 MÉTODOS DE ANÁLISE.....	105
4.2.1 Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) .....	105
4.2.2 Cromatografia em fase gasosa acoplada à detector por ionização de chama (CG-DIC) .....	106
4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	106
4.2.4 Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho (IV).....	106
4.3 PROCEDIMENTOS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS .....	107
4.3.1 Preparação do 3,7-dimetil-1-benziloxioct-6-eno ( <i>rac</i> -69).....	107
4.3.2 Preparação do 6-(benziloxi)-4-metilhexan-1-ol ( <i>rac</i> -70).....	108
4.3.3 Preparação do 4-metilbenzenosulfonato de 6-(benziloxi)-4-metilhexila ( <i>rac</i> -71) .....	109
4.3.4 Preparação do 1-benzilóxi-3,8-dimetilnonano ( <i>rac</i> -73).....	110

4.3.5	Preparação do 3,8-dimetilnonan-1-ol (74).....	111
4.3.6	Preparação do metanosulfonato de 3,8-dimetilnonila ( <i>rac</i> -76).....	112
4.3.7	Preparação do 1-bromo-3,8-dimetilnonano (75).....	113
4.3.8	Preparação do pentano-2,2,4-tricarboxilato de trietila (79).....	114
4.3.9	Preparação da 4,6-dimetilciclohexan-1,3-diona (83).....	115
4.3.10	Preparação do ácido 2,4-dimetilpentanodióico (60).....	116
4.3.11	Preparação do 2,4-dimetilpentanodiato de dimetila (84).....	117
4.3.12	Preparação do 2,4-dimetilpentan-1,5-diol (57).....	117
4.3.13	Preparação do acetato de 2,4-dimetil-5-(tosiloxi)pentila (80).....	119
4.3.14	Preparação do 5-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (85).....	120
4.3.15	Preparação do trifluorometanossulfonato de 5-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentila (86).....	122
4.3.16	Preparação do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (A).....	122
4.3.17	Preparação do anidrido 2,4-dimetilglutárico (59).....	125
4.3.18	Preparação do <i>tert</i> -butil (5-iodo-2,4-dimetilpentiloxi)dimetilsilano (91).....	126
4.3.19	Preparação do 5-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentanal (93).....	127
4.3.20	Preparação do 2-acetoxipropionato de (2 <i>R</i> )-2,4,8,13-tetrametiltetradecila (C).....	128
4.3.21	Preparação do 1-naftoato de 2,4,8,13-tetrametiltetradecila (D).....	128
4.3.22	Preparação do 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (2 <i>S</i> )-2,4,8,13-tetrametiltetradecila (E).....	129
4.3.23	Preparação do (2 <i>R</i> )-2-metil-3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)propan-1-ol (( <i>R</i> )-95).....	129
4.3.24	Preparação do (2 <i>S</i> )-(3-iodo-2-metilpropoxi)tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (( <i>S</i> )-96).....	130
4.3.25	Preparação do (2 <i>R</i> )-2-(-2,7-dimetiloxiloxi)tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (( <i>R</i> )-98).....	131
4.3.26	Preparação do (2 <i>R</i> )-2,7-dimetiloctan-1-ol (( <i>R</i> )-99).....	132
4.3.27	Preparação do ( <i>R</i> )-1-bromo-2,7-dimetiloctano (( <i>R</i> )-100).....	133
4.3.28	Preparação da (3 <i>R</i> )-3,8-dimetilnonanonitrila (( <i>R</i> )-101).....	134
4.3.29	Preparação do composto 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (2 <i>R</i> )-3,8-dimetilnonila (74-A).....	134
4.3.30	Preparação do acetato de (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-5-hidroxi-2,4-dimetilpentila ((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-58).....	135
4.3.31	Preparação do 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato do (2 <i>S</i> )-5-acetoxi-2,4-dimetilpentila (58-A).....	136
4.3.32	Preparação do acetato de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-5-(( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentila ((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-102).....	136
<b>5.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES .....</b>	<b>138</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>140</b>
<b>7.</b>	<b>APÊNDICE – ESPECTROS SELECIONADOS.....</b>	<b>154</b>

## APÊNDICE – ESPECTROS SELECIONADOS

E- 1: Espectro na região do infravermelho do composto <i>rac</i> -69.....	154
E- 2: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -69 .....	154
E- 3: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -69.....	155
E- 4: Espectro de massas (70 eV) do composto <i>rac</i> -70.....	155
E- 5: Espectro na região do infravermelho do composto <i>rac</i> -70.....	156
E- 6: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -70 .....	156
E- 7: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -70.....	157
E- 8: Espectro de massas do composto <i>rac</i> -71 .....	157
E- 10: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -71 .....	158
E- 9: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -71 .....	158
E- 11: Espectro de massas (70eV) do composto <i>rac</i> -73.....	159
E- 12: Espectro na região do infravermelho do composto <i>rac</i> -73.....	159
E- 13: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -73 .....	160
E- 14: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -73.....	160
E- 15: Espectro de massas (70eV) do composto 74 .....	161
E- 16: Espectro na região do infravermelho do composto 74 .....	161
E- 18: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 74.....	162
E- 17: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 74.....	162
E- 19: Espectro de massas (70eV) do composto <i>rac</i> -76.....	163
E- 20: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -76 .....	163
E- 21: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -76.....	164
E- 22: Espectro na região do infravermelho do composto 75 .....	164
E- 23: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 75.....	165
E- 24: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 75.....	165
E- 25: Espectro na região do infravermelho do composto 79 .....	166
E- 26: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 79.....	166
E- 27: Espectro de massas (70eV) do composto 83 .....	167
E- 28: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 83.....	167
E- 30: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 60 .....	168
E- 29: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 83.....	168
E- 31: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto 60 .....	169
E- 32: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84.....	169

E- 34: Espectro de massas (70eV) do composto 57 .....	170
E- 33: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 84.....	170
E- 36: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -57.....	171
E- 35: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -57 .....	171
E- 37: Espectro na região do infravermelho do composto 58 .....	172
E- 38: Espectro de massas (70eV) do composto 61 .....	172
E- 39: Espectro na região do infravermelho do composto 61 .....	173
E- 40: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 61.....	173
E- 41: Espectro de massas (70eV) do composto 80 .....	174
E- 42: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 80.....	174
E- 43: Espectro de massas (70eV) do composto 85 .....	175
E- 44: Espectro na região do infravermelho do composto 85 .....	175
E- 45: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -85 .....	176
E- 46: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -85.....	176
E- 47: Espectro na região do infravermelho do álcool A .....	177
E- 48: Espectro de massas (70eV) do composto <i>meso</i> -59.....	177
E- 49: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>meso</i> -59 .....	178
E- 50: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>meso</i> -59.....	178
E- 51: Espectro de massas (70eV) do composto 91 .....	179
E- 52: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2,4- <i>sin</i> -91 .....	179
E- 53: Espectro de massas (70eV) do composto 92 .....	180
E- 54: Espectro na região do infravermelho do composto 92 .....	180
E- 55: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto <i>rac</i> -92.....	181
E- 56: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2,4- <i>sin</i> -92 .....	181
E- 57: Espectro na região do infravermelho do composto ( <i>R</i> )-95 .....	182
E- 58: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-95 .....	182
E- 59: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-95 .....	183
E- 60: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>S</i> )-96 .....	183
E- 61: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>S</i> )-96.....	184
E- 62: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>S</i> )-96.....	184
E- 63: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>R</i> )-98 .....	185
E- 64: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-98 .....	185
E- 65: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-98 .....	186

E- 66: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>R</i> )-99 .....	186
E- 67: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-99 .....	187
E- 68: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>R</i> )-100 .....	187
E- 69: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-100 .....	188
E- 70: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (125,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-100 .....	188
E- 71: Espectro de massas (70eV) do composto ( <i>R</i> )-101 .....	189
E- 72: Espectro na região do infravermelho do composto ( <i>R</i> )-101 .....	189
E- 73: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto ( <i>R</i> )-101 .....	190
E- 74: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-58 .....	190
E- 75: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-58 .....	191
E- 76: Espectro de massas (70eV) do derivado 58-A .....	191
E- 77: Espectro de massas (70eV) do composto (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-102 .....	192
E- 78: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (200,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-102 .....	192
E- 79: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-102 .....	193



# 1. INTRODUÇÃO

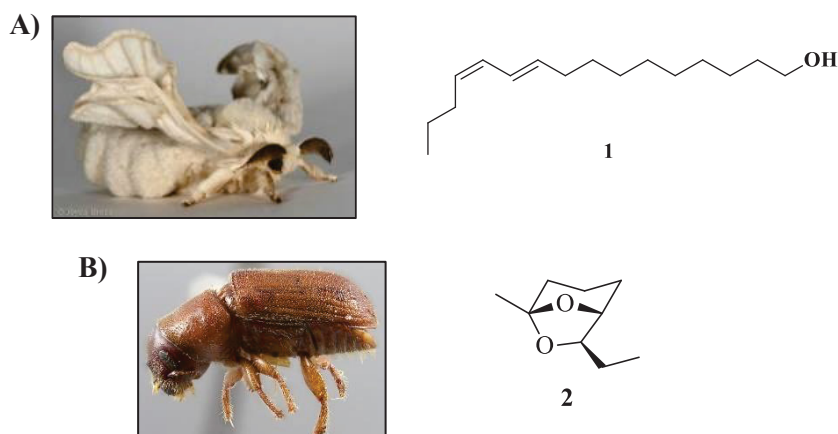
## 1.1 ECOLOGIA QUÍMICA, SEMIOQUÍMICOS E FEROMÔNIOS QUIRAIS

O estudo das interações entre organismos e seu ambiente mediada por substâncias químicas é denominado de Ecologia Química, uma área relevante que busca compreender os meios de comunicação entre insetos (LEONHARDT et al., 2016). As substâncias envolvidas na comunicação química foram designadas como semioquímicos, que possuem como finalidade provocar uma resposta biológica ou comportamental ao outro indivíduo (NORDLUND e LEWIS, 1976; DICKE e SVELIS, 1988).

A ciência envolvendo o estudo de feromônios, substâncias químicas envolvidas na comunicação entre indivíduos de uma mesma espécie se iniciou em 1959 com o isolamento e identificação do bombikol (1). O primeiro feromônio sexual, o bombikol ((10*E*,12*Z*)-hexadeca-10,12-dien-1-ol) (1) é produzido pelas mariposas fêmeas do bicho da seda, *Bombyx mori* (A), e foi isolado a partir das glândulas abdominais das fêmeas (Figura 1A) (BUTENANDT, 1959; KARLSON e LÜSCHER, 1959; YEW e CHUNG, 2015).

Nos anos seguintes, diversos feromônios foram isolados e identificados, entre eles a exo-brevicomina ((1*R*,5*S*,7*R*)-7-etil-5-metil-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano)) (2), o primeiro feromônio quiral isolado, do besouro *Dendroctonus brevicomis* (Figura 1B). O feromônio de agregação isolado no estudo realizado por Silverstein e colaboradores foi de grande relevância para a área, iniciando a pesquisa da influência da estereoquímica nos semioquímicos (SILVERSTEIN, et al., 1968, BORDEN, et al., 1976).

**Figura 1:** A) *Bombyx mori* (Fonte: Gross, 2007) e seu feromônio sexual, bombikol (1), B) *Dendroctonus brevicomis* (Caterino, 2014) e seu feromônio de agregação, exo-brevicomina (2)



Desde a descoberta da *exo-brevicomina* (**2**), centenas de feromônios quirais foram identificados, e dentre às relações estabelecidas da estereoquímica com o efeito comportamental ocasionado, temos diversas categorias, tais como:

- A. Apenas um enantiômero é bioativo e seu enantiômero não exibe atividade;
- B. Apenas um enantiômero é bioativo e seu enantiômero inibe a atividade;
- C. Apenas um enantiômero é bioativo e seu diastereoisômero inibe a atividade;
- D. O feromônio natural é composto por apenas um dos enantiômeros, mas o outro enantiômero ou diastereoisômeros também exibem atividade
- E. O feromônio natural é uma mistura de estereoisômeros, porém também exibem atividade separadamente;
- F. Diferentes enantiômeros ou diastereoisômeros pertencem a espécies diferentes;
- G. Ambos enantiômeros são necessários para bioatividade
- H. Um enantiômero é mais ativo do que outro, mas o racemato é ainda mais ativo;
- I. Um enantiômero é ativo para machos enquanto o outro é ativo para fêmeas.
- J. Apenas o isômero *meso*- é bioativo.

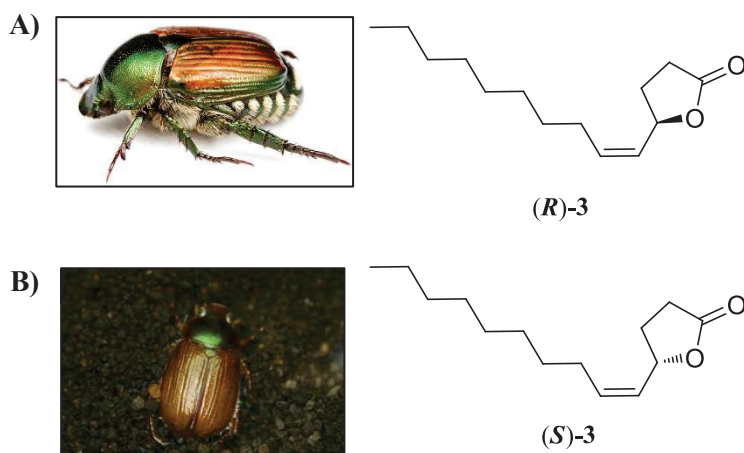
Também devemos destacar aqui quando a especificidade desta comunicação entre indivíduos de uma mesma espécie, sendo estes capazes de diferenciar entre dois enantiômeros mesmo em baixíssimas concentrações (MORI, 2007).

Um exemplo muito interessante desta especificidade e que representa a relação descrita como B envolve as espécies de besouros *Popillia japonica* e *Anomala osakana*. O feromônio sexual produzido pelas fêmeas de *P. japonica* é o enantiômero (*R*)- da lactona denominada como japonilure ((*R,Z*)-5-(dec-1-en-1-il)diidrofuran-2(3*H*)-ona) (**3**), sendo o racemato biologicamente inativo, o que despertou interesse nos pesquisadores envolvidos para a relação entre a pureza enantiomérica e a atividade feromonal (Figura 2A) (TUMLINSON, et. al., 1977).

A partir da síntese dos enantiômeros (*R*)- e (*S*)-**3** partindo-se do ácido glutâmico e dos bioensaios realizados, os pesquisadores observaram redução de atividade do isômero (*R*)-**3** mesmo obtido em alto excesso enantiomérico (*ee*), de 99 %. Com a diminuição do *ee*, a atividade reduziu drasticamente, chegando a não apresentar atividade com um valor de 60 % *ee* (TUMLINSON, et. al., 1977). Em 1996, Leal e colaboradores identificaram o feromônio sexual produzido pelas fêmeas de *Anomala osakana* como sendo o enantiômero (*S*)-japonilure (**3**), observando o mesmo comportamento de inibição da atividade pela presença do enantiômero

(*R*)-**3** (Figura 2B) (LEAL, 1996). Neste caso, podemos verificar a importância da quiralidade quanto à discriminação entre indivíduos das espécies *P. japonica* e *A. osakana*.

**Figura 2:** A) *Popillia japonica* (Fonte: Vitanza, 2017) e seu feromônio sexual, (*R*)-japonilure ((*R*)-**3**), B) *Anomala osakana* (Fonte: autor desconhecido – Riken Green, 2021) e seu feromônio sexual (*S*)-japonilure ((*S*)-**3**)



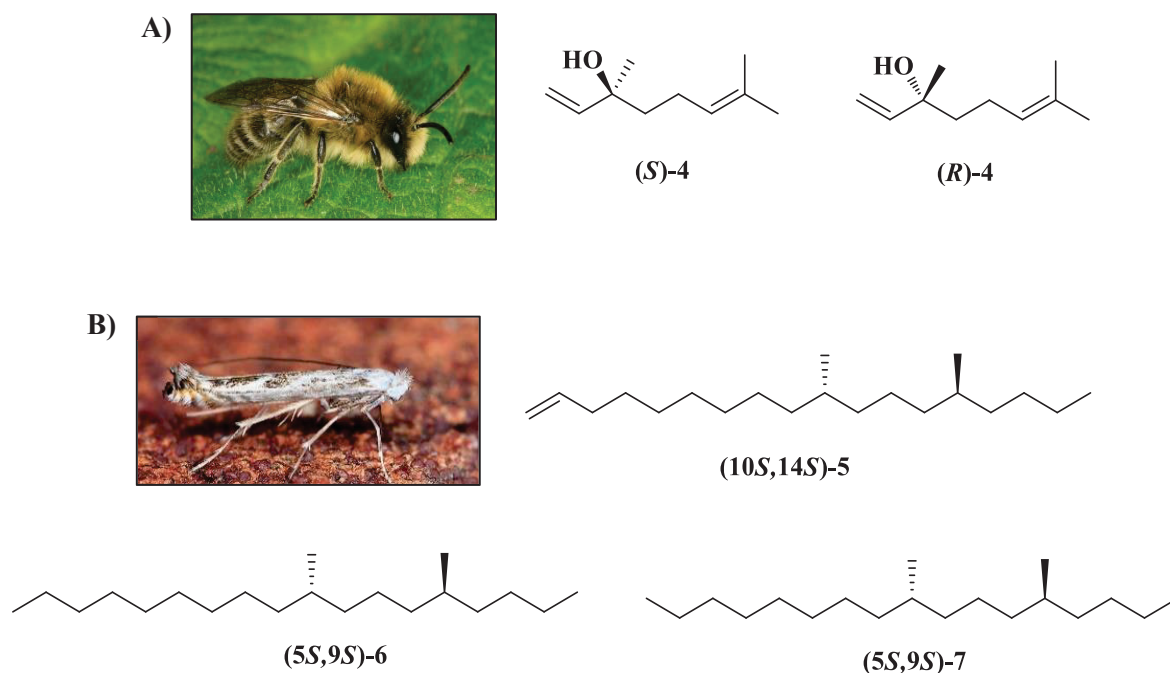
A relação no qual apenas um enantiômero é ativo e o outro não gera inibição da atividade (categoria A) é a mais comum observada entre os cenários descritos. Aproximadamente 60 % dos feromônios seguem esse padrão, permitindo a utilização de racematos sem observar redução da atividade. Com a variedade de espécies de insetos têm-se também uma grande variedade quanto às classes de compostos identificados como feromônios. Somente neste primeiro grupo (A) de feromônios quirais mencionado, temos hidrocarbonetos, álcoois, epóxidos, ésteres, aldeídos, cetonas, lactonas, ácidos carboxílicos, heterociclos e acetais (MORI, 2007).

Um exemplo desta categoria é o (*S*)-(+)-linalol ((*S*)-**4**), presente nos extratos de secreções de abelhas solitárias da espécie *Colletes cunicularius*. O feromônio de atração foi encontrado nos extratos de fêmeas virgens, não virgens copuladas e machos emergentes. Nos bioensaios realizados foi observado que não houve inibição da atividade pela presença do (*R*)-(-)-linalol ((*R*)-**4**) e que ambos enantiômeros geram respostas nas antenas dos machos (Figura 3A) (BORG-KARLSON, et. al., 2003).

Outro exemplo se refere ao feromônio sexual da lepidoptera *Lyonetia prunifoliella*, que é uma mistura de 3 hidrocarbonetos 10,14-dimetiloctadec-1-eno (**5**), 5,9-dimetiloctadecano (**6**) e 5,9-dimetilheptadecano (**7**). Na população da espécie na Coreia do Sul observou-se que o

isômero (10*S*,14*S*)-**5**, componente majoritário, e os isômeros (5*S*,9*S*)-**6** e (5*S*,9*S*)-**7**, componentes minoritários da mistura feromonal apresentaram respostas nas antenas dos machos (Figura 3B). Porém, os ensaios realizados em campo demonstraram que a armadilha composta pela mistura dos estereoisômeros do componente majoritário (**5**) apresentou o melhor resultado quando comparado às combinações binárias e terciárias testadas, pela adição dos componentes minoritários. As armadilhas compostas pelos isômeros que não apresentaram atividade nas análises realizadas por cromatografia em fase gasosa acoplada à eletroantenografia (CG-EAD) também não apresentaram atividade em campo, concluindo-se que não há nenhum efeito adicional causado pelos demais isômeros analisados (PARK, et al., 2002).

**Figura 3:** **A)** *Colletes cunicularius* (Fonte: Formstone, 2012) e seu feromônio de atração (*S*)-(+)-linalol ((*S*)-**4**), **B)** *Lyonetia prunifoliella* (Fonte: Hogue, 2018) e os compostos presentes em sua mistura feromonal, (10*S*,14*S*)-**5**, (5*S*,9*S*)-**6** e (5*S*,9*S*)-**7**



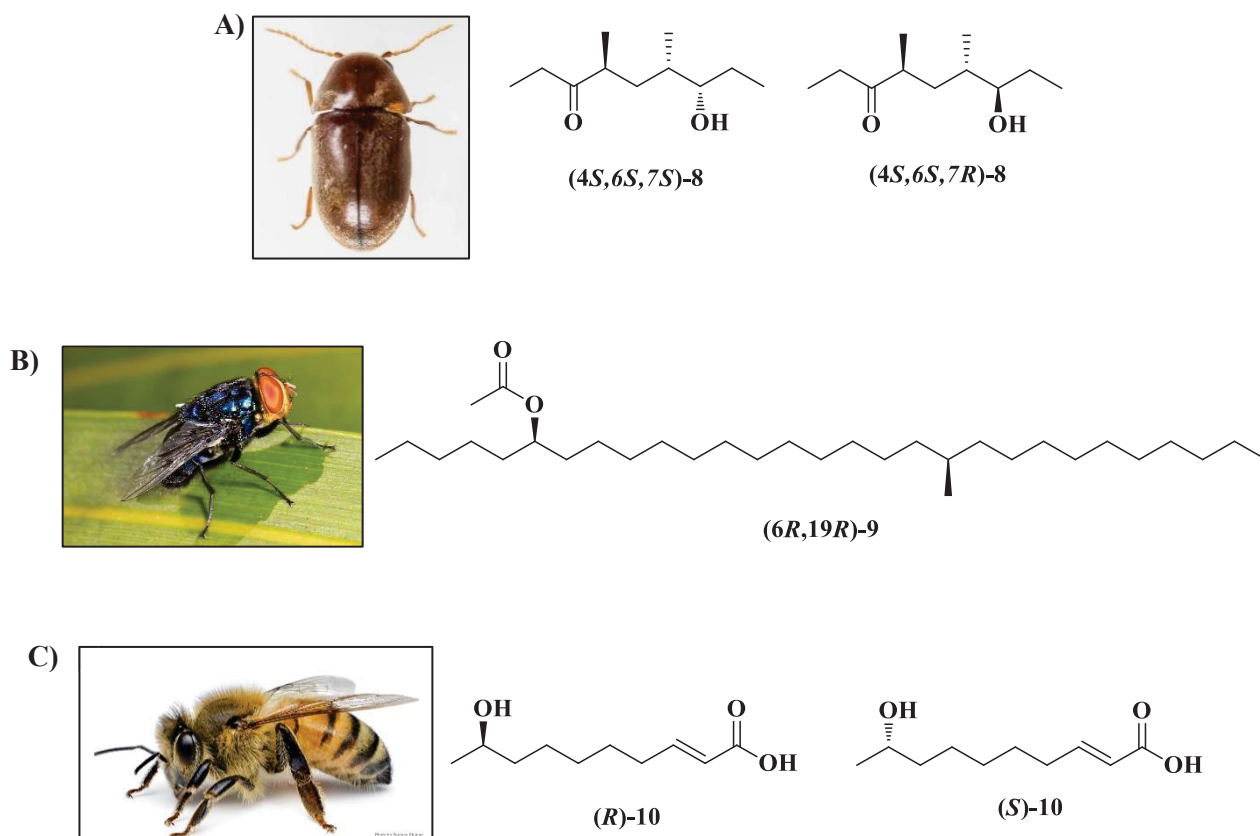
A serricornina (7-hidroxi-4,6-dimetilnonan-3-ona) (**8**), componente majoritário do feromônio sexual das fêmeas do besouro do cigarro (*Lasioderma serricorne*) pertence ao grupo de feromônios quirais no qual há a inibição da atividade por um diastereoisômero (categoria C). Nos testes de bioatividade observou-se que o isômero (4*S*,6*S*,7*S*)-**8** foi o mais ativo, enquanto seu diastereoisômero (4*S*,6*S*,7*R*)-**8** apresentou forte inibição da atividade do

feromônio (Figura 4A) (CHUMAN, et al., 1985; MORI, et al., 1986; LEVINSON e LEVINSON, 1987).

O comportamento oposto foi observado para o feromônio sexual produzidos pelas fêmeas da mosca-varejeira, *Cochliomyia hominivorax* (categoria D), no qual o feromônio natural é constituído apenas pelo estereoisômero (6*R*,19*R*)-6-acetoxi-19-metilnonacosano ((6*R*,19*R*)-**9**), porém o seu enantiômero (6*S*,19*S*)-**9** e seus diastereoisômeros (6*R*,19*S*)- e (6*S*,19*R*)-**9** também apresentam atividade (Figura 4B) (MORI, et al, 2004).

Um comportamento semelhante foi observado para os enantiômeros do hidroxiácido ((*E*)-9-hidroxidec-2-enóico) (**10**) produzidos pela rainha da abelha européia (*Apis mellifera*) para a formação e manutenção da comitiva. Porém, neste caso o feromônio é constituído por ambos enantiômeros, que são ativos separadamente (categoria E). A razão entre os enantiômeros (*R*)- e (*S*)-**10** muda com a idade da abelha rainha, observando-se uma maior proporção do isômero (*R*)- com o avanço da idade (Figura 4C) (SLESSOR, et al, 1990).

**Figura 4:** A) *Lasioderma serricorne* (Fonte: Rosenfeld, 2016) e o diastereoisômeros da serricornina (**8**), B) *Cochliomyia hominivorax* (Fonte: Gallagher, 2017) e seu feromônio sexual (6*R*,19*R*)-**9**, C) *Apis mellifera* (Fonte: Shahan, 2014) e os enantiômeros (*R*)- e (*S*)-**10**

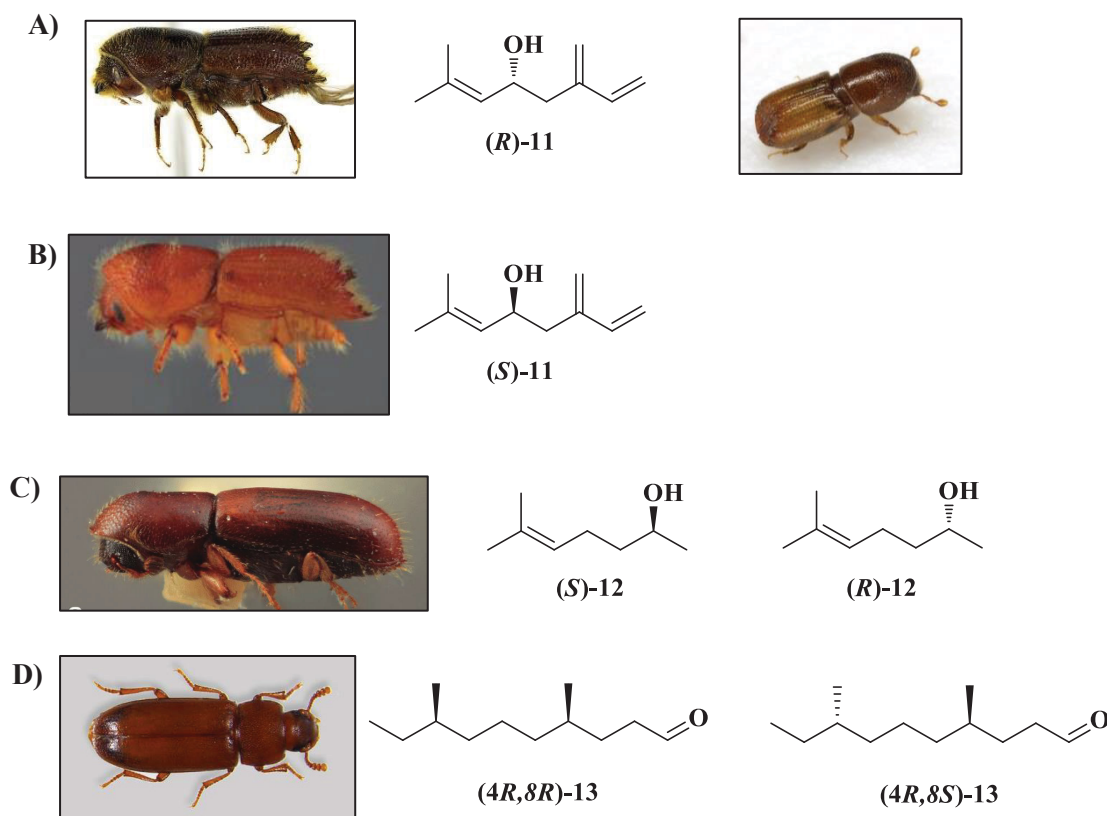


Na categoria F, temos a discriminação entre espécies a partir da estereoquímica do feromônio produzido (enantiômeros ou diastereoisômeros), proporcionando um caráter quimiotaxonômico. Um exemplo é o feromônio de agregação denominado de ipsdienol (2-metil-6-metilenoocta-2,7-dien-4-ol) (**11**) produzido por espécies de besouros-casca do gênero *Ips*. As espécies *Ips calligraphus* e *Ips avulsus* produzem o enantiômero (*R*)-**11**, enquanto a espécie *Ips paraconfusus* produz o enantiômero (*S*)-**11** (Figura 5A e 5B). Para a espécie *Ips pini* observou-se a produção de uma mistura do (*R*)- e (*S*)-**11** em proporções diferentes por localidade, como por exemplo em Nova York entre 32-56:68-44 e na Califórnia 89-98:11-2, respectivamente (SEYBOLD, et al, 1995; MILLER, BORDEN e SLESSOR, 1996).

Para a categoria G, quando ambos enantiômeros são necessários para apresentar atividade, temos como exemplo o sulcatol (6-metilhept-5-en-2-ol) (**12**), um feromônio de agregação produzido pelos machos do besouro da ambrosia (*Gnathotrichus sulcatus*). Após a síntese dos enantiômeros (*R*)- e (*S*)-**12** partindo-se do ácido glutâmico e dos bioensaios realizados, concluiu-se que apenas o racemato apresentava atividade, sendo maior do que a apresentada para o extrato, que possui uma proporção de 35:65 dos isômeros (*R*)- e (*S*)-**12** (Figura 5C) (BYRNE, et al., 1974; MORI, 1975; BORDEN, et al, 1976).

Um outro comportamento interessante ocorre quando o feromônio é apenas um enantiômero, porém seu enantiômero também é ativo, mas sua mistura é ainda mais ativa (categoria H). O feromônio de agregação produzido pelos machos do besouro da farinha vermelha, *Tribolium castaneum*, o tribolure ((4*R*,8*R*)-4,8-dimetildecanal) (**13**) pertence a esta categoria. Os quatro estereoisômeros foram sintetizados, podendo-se concluir pelos bioensaios que a presença da metila na posição-4 com configuração *R* contribui para uma alta atividade em baixas concentrações, enquanto os diastereoisômeros com a metila na posição-8 com configuração *S* levam à um comportamento repulsivo. Porém, a mistura dos diastereoisômeros (4*R*,8*R*)- (4*R*,8*S*)-**13** em uma razão 8:2 foi dez vezes mais ativa do que o isômero (4*R*,8*R*)-**13** isolado (Figura 5D) (SUZUKI, et al, 1984).

**Figura 5:** **A)** *Ips calligraphus* (esquerda) (Fonte: Vitanza, 2012) e *Ips avulsus* (direita) (Fonte: Quinn, 2012) e o feromônio (*R*)-ipsdienol (*R*)-**11**, **B)** *Ips paraconfusus* (Fonte: Vega e Hofstetter, 2014) e o enantiômero (*S*)-**11**, **C)** *Gnathotrichus sulcatus* (Fonte: Smith e Hulcr, 2015) e os enantiômeros (*R*)- e (*S*)-sulcatol (**12**), **D)** *Tribolium castaneum* (Fonte: Khan, Prakash e Agashe, 2016) e os diastereoisômeros (*4R,8R*)- e (*4R,8S*)-tribolure (**13**)



As categorias na quais um enantiômero é ativo para machos enquanto o outro é ativo para fêmeas (I) e apenas o isômero *meso*- é bioativo (J) são menos comuns, porém alguns exemplos são encontrados na literatura (MORI, 2004).

## 1.2 SEMIOQUÍMICOS IDENTIFICADOS DE PENTATOMÍDEOS PRESENTES NO BRASIL

A família Pentatomidae corresponde a quarta mais numerosa da subordem Heteroptera, com 939 gêneros e 4.938 espécies no mundo e incidência principalmente nas regiões tropicais e subtropicais (CARVAJAL, et al., 2019). Os pentatomídeos são conhecidos popularmente como “fede-fede”, “percevejos-do-mato”, “percevejo-fedorento”, “percevejo-verde” e “Maria-fedida”. São conhecidos assim devido a produção de odores desagradáveis,



que possuem como finalidade a defesa contra a predação (alomônios - beneficia o emissor do semioquímico) ou atuam como feromônios de alarme (TREMATERRA, 1997).

Em insetos adultos, o principal método de extração dos feromônios é a partir da extração direta do conteúdo da glândula localizada na região metatorácica (MTG). Nas ninfas a extração é realizada em suas exúvias que são liberadas no processo de troca de ínstar e os componentes feromonais presentes nas glândulas abdominais dorsais (DAGs) são transferidos pelas ninfas para as exúvias (BORGES e ALDRICH, 1992). Porém, para os percevejos observa-se que a produção de feromônios é muito pequena se comparada a dos compostos de defesa, além da localização da glândula produtora no abdômen do inseto é de difícil dissecação e análise (MILLAR, 2005). Desta forma, o método mais eficiente e apropriado é através do processo de aeração, no qual todos os voláteis emitidos pelos insetos são coletados, o que inclui os feromônios (ZARBIN, FERREIRA e LEAL, 1999).

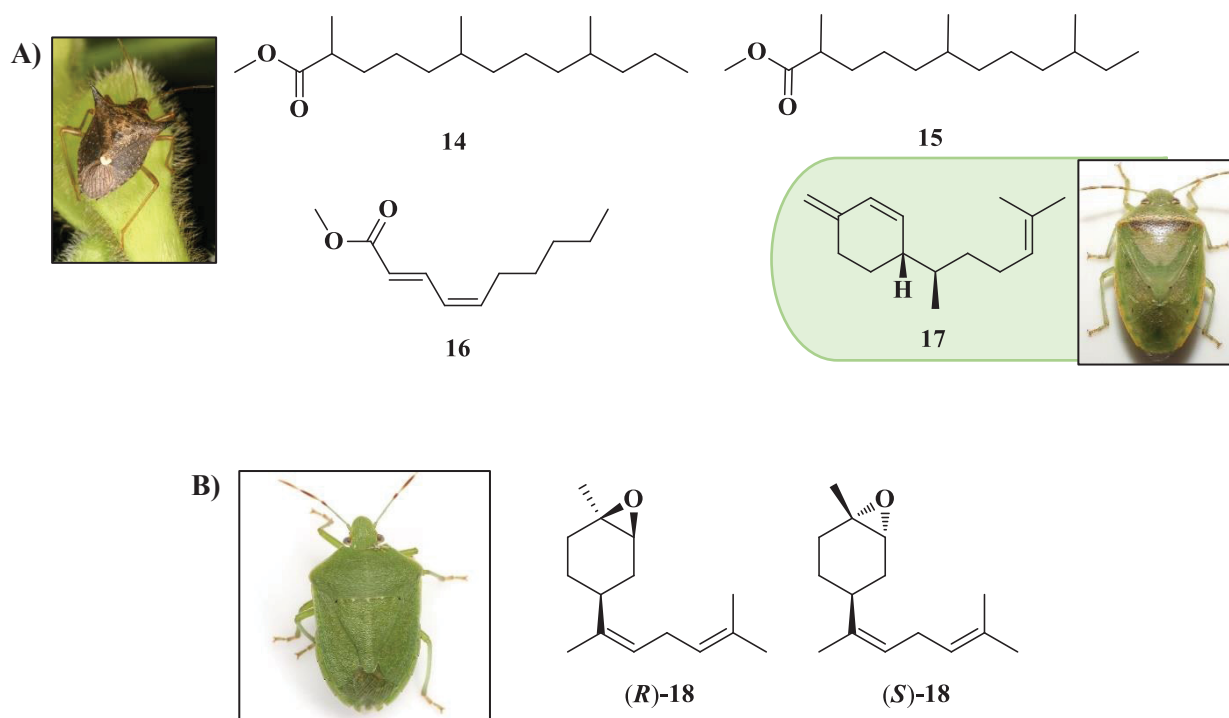
No processo de aeração dos percevejos, entre os compostos defensivos liberados observa-se um padrão estrutural sendo composto por aldeídos insaturados, hidrocarbonetos alifáticos saturados e insaturados, oxo-alcenais e ésteres. Já entre os feromônios sexuais identificados das espécies-praga, observa-se uma diversidade de grupos funcionais tais como álcoois, aldeídos, hidrocarbonetos, terpenos e epóxidos (MORAES, et al., 2008).

No Brasil, diversas espécies de percevejos encontram-se como alguns dos principais inseto-praga da agricultura, entre elas, *Euchistus heros*, *Piezodorus guildini*, *Edessa meditabunda* e *Nezara viridula* que atacam a cultura da soja. O feromônio sexual macho-específico de *E. heros* é composto por três ésteres, o 2,6,10-trimetiltridecanoato de metila (**14**), 2,6,10-trimetildodecanoato de metila (**15**) e (2*E*,4*Z*)-deca-2,4-dienoato de metila (**16**) (Figura 6A) (MORI e MURATA, 1994; FERREIRA e ZARBIN, 1996).

Em 1999, Borges e colaboradores identificaram os mesmos ésteres (**14-16**) como componentes do feromônio sexual de *Piezodorus guildinii* e posteriormente em 2007, o sesquiterpeno (7*R*)-(+)- $\beta$ -sesquifelandreno (**17**) foi identificado também como constituinte da mistura feromonal (Figura 6A) (BORGES, et al, 1999; BORGES, et al, 2007). O feromônio sexual do pentatomídeo *Nezara viridula*, primeiro percevejo a ser considerado praga agrícola no Brasil, foi identificado na década de 80, sendo constituído pelo *cis* e *trans*-(*Z*)-epóxi-bisaboleno (**18**) (Figura 6B) (ALDRICH, et al, 1987; MORAES, et al., 2008; ZARBIN, RODRIGUES e LIMA, 2009; RODRIGUES, 2011).



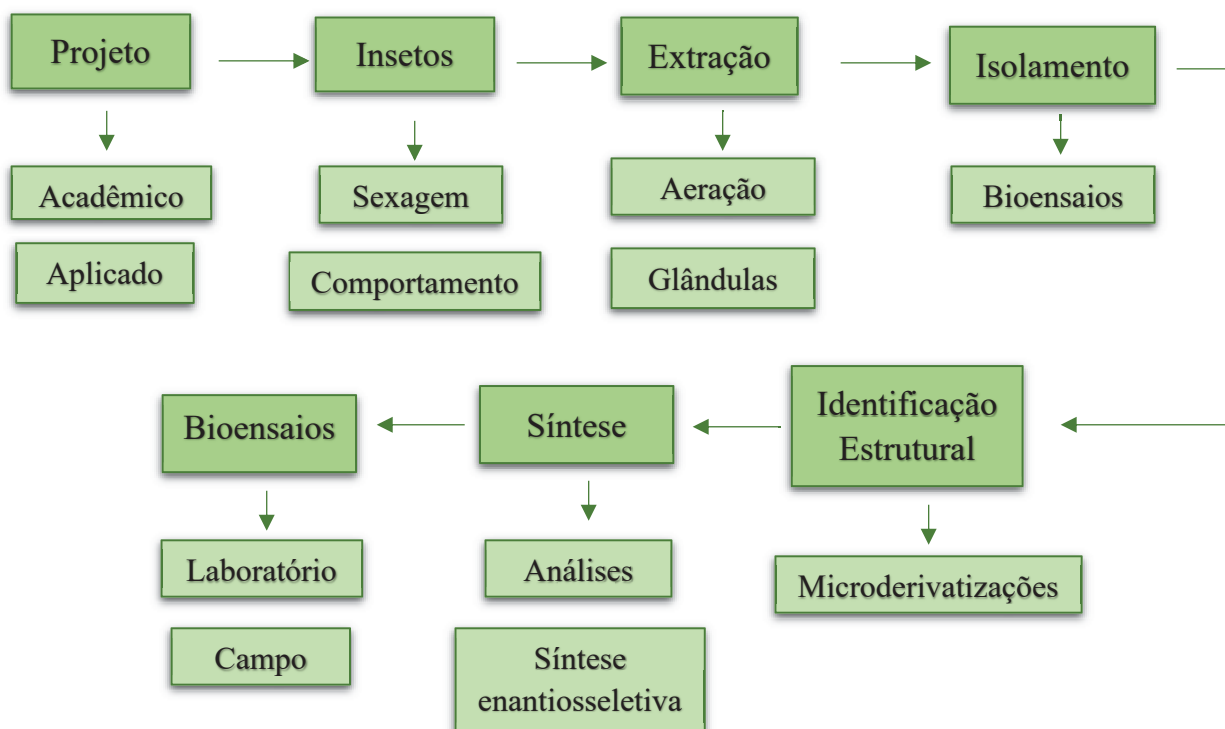
**Figura 6:** **A)** *Euchistus heros* (esquerda) (Fonte: Silva, 2013) e sua mistura feromonal (**14-16**), *Piezodorus guildini* (direita abaixo) (Fonte: Cret, 2013) e o sesquiterpeno (**17**), **B)** *Nezara viridula* (Fonte: Quinn, 2017) e a estrutura dos compostos *cis*- e *trans*-**18**



Devido à importância tanto científica quanto econômica dos percevejos da família Pentadomidae, estudos vêm sendo realizados por nosso grupo de pesquisa no Laboratório de Semioquímicos da UFPR, desde 2011. Diversas espécies já foram estudadas, entre elas, *Pallantia macunaima*, *Pellaea stictica*, *Loxa deducta*, *Agroecus griseus*, *Euchistus heros*, *Nezara viridula* e *Piezodorus guildinii*. Mais recentemente, em 2018, se iniciaram os estudos relativos às espécies *Arvelius albopunctatus*, *Mormidea v-luteum* e um percevejo pertencente à subfamília Edessinae, o qual a espécie ainda está sendo determinada.

Os trabalhos comumente desenvolvidos no laboratório de Semioquímicos envolvem várias etapas de estudo e em um âmbito geral seguem o fluxograma apresentado no Esquema 1 abaixo

**Esquema 1:** Fluxograma com as etapas normalmente empregadas nos projetos desenvolvidos no Laboratório de Semioquímicos



Assim, a partir da elaboração de um projeto que pode ser desenvolvido no âmbito acadêmico ou aplicado, podendo envolver a parceria com uma empresa, têm-se o envolvimento uma ou mais espécies de insetos a serem estudadas. Estes por sua vez, precisam ser coletados, sendo mantida ou não uma criação em laboratório e então são realizadas as etapas de sexagem entre machos e fêmeas e bioensaio, como por exemplo de comportamento. Para a identificação dos compostos produzidos pelos insetos, é realizada a extração pela técnica de aeração dos voláteis ou quando possível extração das glândulas produtoras. Em seguida, pode ser realizada, se factível, o isolamento dos compostos de interesse por meio da purificação dos extratos e para a identificação estrutural são realizadas diversas análises em conjunto com a realização de microderivatizações. Quando os compostos sugeridos não são disponíveis comercialmente, é realizada a síntese das estruturas possíveis, e por meio de coinjeções pode-se confirmar a estrutura.

A síntese dos compostos, permite que sejam realizadas todas as análises para a confirmação estrutural, como por exemplo: análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN). Quando o feromônio identificado é quiral, têm-se o interesse na determinação de sua configuração absoluta, considerando todos os possíveis cenários

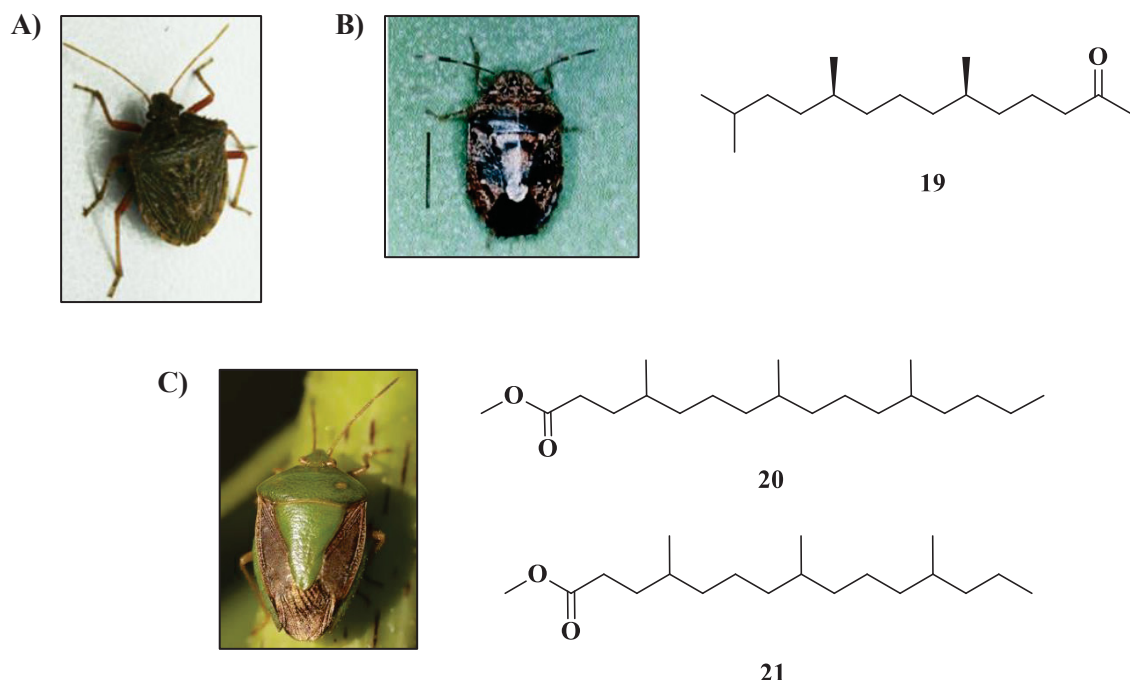
mencionados anteriormente em relação ao efeito comportamental causado por esta quiralidade. Sendo assim, é proposta uma síntese estereosseletiva, e dependendo do interesse em questão ela pode ser enantiosseletiva ou diastereosseletiva. Assim, uma vez adquirido o composto sintético, este pode ser submetido a diversos bioensaios, tanto em laboratório quanto em campo a fim de comprovar sua bioatividade.

Aplicando as etapas sugeridas pelo fluxograma para o estudo das espécies de percevejos mencionados, foram realizadas a coleta dos insetos, sexagem e avaliação comportamental, determinando aspectos biológicos, morfométricos e morfológicos. Também foi realizada a identificação, caracterização e síntese dos compostos presentes nos voláteis liberados pelas espécies tais como compostos defensivos e feromônios sexuais e de alarme.

Para o primeiro grupo de pentatomídeos estudados *Agroecus griseus*, *Pallantia macunaima*, *Pellaea stictica*, *Loxa deducta*, *Agroecus griseus*, *Euchistus heros*, *Nezara viridula* e *Piezodorus guildinii*, foram identificados compostos defensivos produzidos por ninfas e por adultos, sendo muitos deles comuns entre as espécies, pertencentes as classes: aldeídos insaturados, oxo-alcenais, hidrocarbonetos e ésteres, obedecendo o padrão estrutural de compostos defensivos produzidos por pentatomídeos (FÁVARO et al., 2011-2013).

Entre os feromônios sexuais, observou-se que todos os compostos identificados nas espécies *A. griseus*, *P. macunaima*, *E. meditabunda* e *P. stictica* são macho-específicos. O componente feromonal de *A. griseus* é o mesmo encontrado para outras duas espécies de pentatomídeos, *E. heros* e *E. obscurus*, os ésteres **14**, **15** e **16** (Figura 7A) (FÁVARO, SANTOS e ZARBIN, 2012). No estudo com a espécie *P. macunaima* foi identificada a cetona, denominada como (6*R*,10*S*)-pallantiona ((6*R*,10*S*)-6,10,13-trimetiltetradecan-2-ona) (**19**) como produto natural responsável pela atração sexual, sendo a primeira relatada como macho-específica na família Pentatomidae (Figura 7B) (FÁVARO, et al., 2013). Em 2018, foi desenvolvida uma nova síntese enantiosseletiva dos quatro estereoisômeros da pallantiona (SOLDI, SZCZERBOWSKI e ZARBIN, 2018). Para a espécie *Edessa meditabunda* foram identificados dois compostos como feromônio sexual, o éster 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (**20**) como componente majoritário e o 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila (**21**) como componente minoritário (Figura 7C) (VIDAL, 2012; ZARBIN, et al., 2012). Com o intuito de determinar a configuração absoluta do composto majoritário (**20**) recentemente foi desenvolvida uma síntese total dos quatro estereoisômeros possíveis do éster feromonal (**20**) de *E. meditabunda*, sendo necessária a realização de alguns bioensaios para concluir este trabalho (SZCZERBOWSKI, D, 2016; SZCZERBOWSKI, SCHULZ e ZARBIN, 2020).

**Figura 7:** **A)** *Agroecus griséus* (Fonte: Fávaro, 2012), **B)** *Pallantia macunaima* (Fonte: Panizzi e Grazia, 2001) e seu feromônio sexual (6*R*,10*S*)-pallantiona (**19**), **C)** *Edessa meditabunda* (Fonte: Earnshaw, 2019) e seus componentes feromonais **20** e **21**



### 1.3 ESTUDOS RELATIVOS À ESPÉCIE *Pellaea stictica*

A espécie *Pellaea stictica*, originalmente descrita no gênero *Rhaphigaster*, é um percevejo neotropical encontrado na Argentina, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Panamá e Estados Unidos (HENRY, 1984). Até o momento, a espécie não é considerada um inseto-praga, sendo que no Paraná, os percevejos são encontrados em plantas de ligustro (*Ligustrum lucidum* Ait), podendo ser facilmente coletados (Figura 8) (GRAZIA e FREY DA SILVA, 2001).

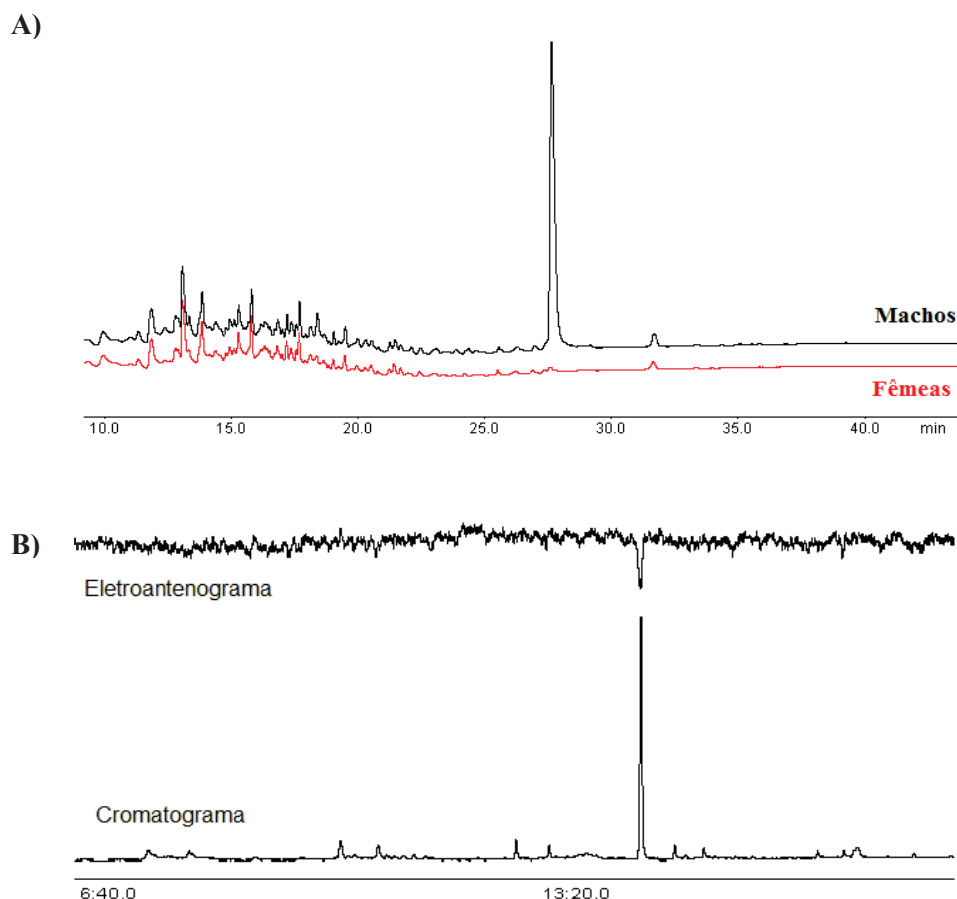
**Figura 8:** Indivíduos ninfá (esquerda) e adulto (direita) da espécie *Pellaea stictica* (Fonte: Bugh,



Os estudos realizados com a espécie *Pellaea stictica* são relativos à biologia de adultos e ninfas e a identificação e síntese dos compostos defensivos e sexual presentes na mistura feromonal (RODRIGUES, 2011; FÁVARO, 2013). Em sua pesquisa em 2011, Rodrigues e colaboradores descreveram que o período de desenvolvimento médio de ovo ao indivíduo adulto de *P. stictica* foi de aproximadamente 36,9 dias. Os aspectos morfométricos e morfológicos tais como a coloração de ninfas e adultos bem como o comportamento de acasalamento também foram descritos (RODRIGUES, 2011).

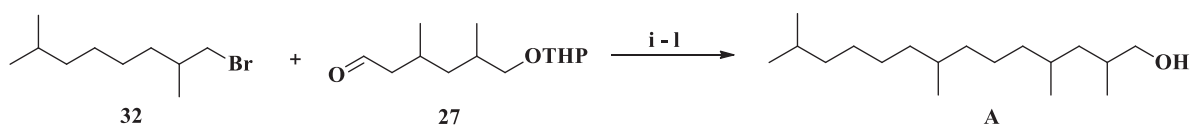
Em continuidade ao estudo da espécie, Fávaro e colaboradores identificaram entre os voláteis liberados compostos defensivos de diversas classes: aldeídos insaturados, oxo-alcenais, hidrocarbonetos e ésteres, que são comumente encontrados nas misturas feromonais de pentatomídeos (FÁVARO e ZARBIN, 2012). Além disso, também foi identificado um composto macho específico (A), pela comparação dos cromatogramas obtidos dos voláteis de machos e fêmeas da espécie *P. stictica* (Figura 9A). A confirmação da atividade deste composto foi feita a partir da análise de cromatografia em fase gasosa acoplada à eletroantenografia (CG-EAD), no qual observou-se apenas perturbação da antena das fêmeas empregando-se o extrato de aeração dos machos (Figura 9B) (FÁVARO, 2013).

**Figura 9:** A) Comparação dos cromatogramas obtidos dos voláteis de machos e fêmeas de *P. stictica*,  
B) Análise de CG-EAD empregando-se extratos de macho e antenas de fêmeas de *P. stictica*



Após análises de cromatografia em fase gasosa acoplada e espectrometria de massas (CG-EM) e acoplada à espectroscopia na região do infra-vermelho (CG-IV), juntamente com a realização de microderivatizações, foi elaborada uma proposta estrutural para o composto **A**, juntamente com uma rota sintética para sua obtenção. Somente após a realização e síntese de três propostas estruturais, o composto **A** foi identificado como sendo o álcool 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**). A síntese não-seletiva realizada envolveu 11 etapas reacionais e foi dividida em dois blocos de construção (bloco A e bloco B), conforme apresentado no Esquema 2.

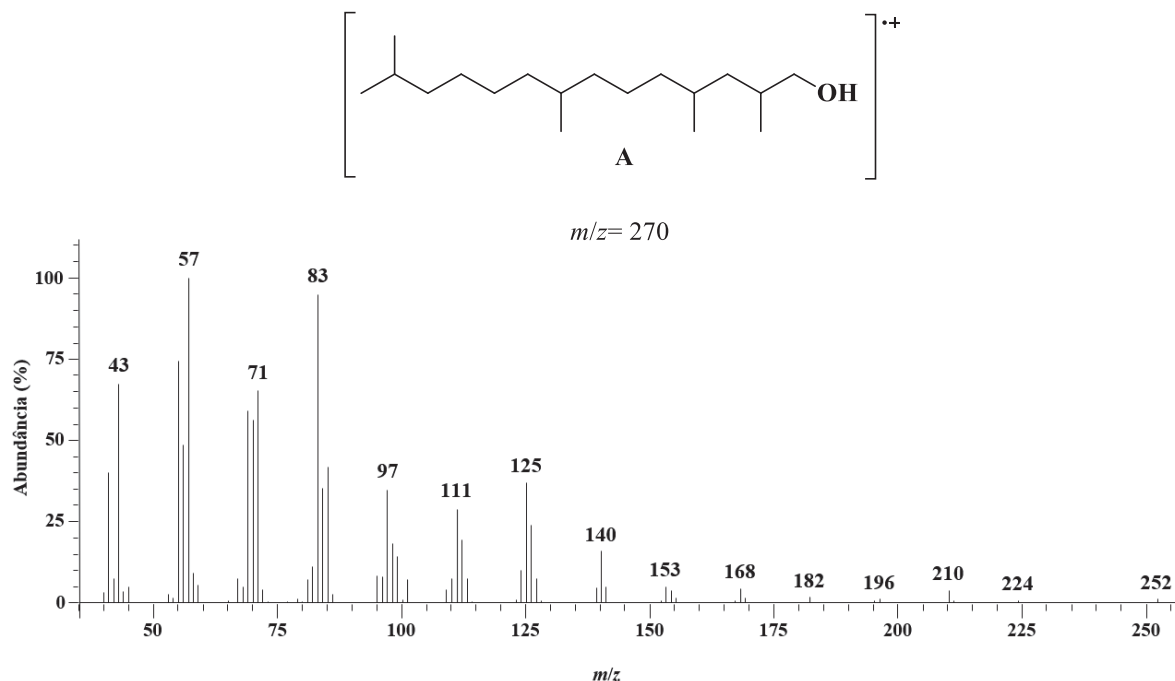
## Bloco A



14

Com a obtenção do álcool **A** sintético, a estrutura foi confirmada a partir da coeluição com o extrato de *P. stictica* e por meio da comparação dos espectros de massas obtidos (Figura 10) (FÁVARO, MILLAR e ZARBIN, 2015).

**Figura 10:** Espectro de massas do feromônio de *Pellaea stictica*, 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**)



No intuito de finalizar o estudo do feromônio sexual de *P. stictica*, faz-se necessária o desenvolvimento de uma síntese enantiosseletiva do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**), que possibilite a obtenção dos oito estereoisômeros possíveis, oriundos dos três centros estereogênicos. Desta forma, será possível determinar a configuração absoluta do composto produzido por *P. stictica*.

O desenvolvimento da síntese proposta envolve o estudo de estratégias de síntese assimétrica, para a obtenção das ramificações metílicas com estereoquímica definida, bem como de resoluções cromatográficas com o uso de fases estacionárias quirais e com a realização de derivatizações com auxiliares quirais. Conforme já mencionado, o estudo da estereoquímica de compostos feromonais é uma área muito relevante, pois podemos estabelecer as relações existentes entre a configuração absoluta com sua bioatividade, sendo assim, faz-se necessária a determinação da configuração absoluta do feromônio para estabelecer esta correlação (MORI, 2007).

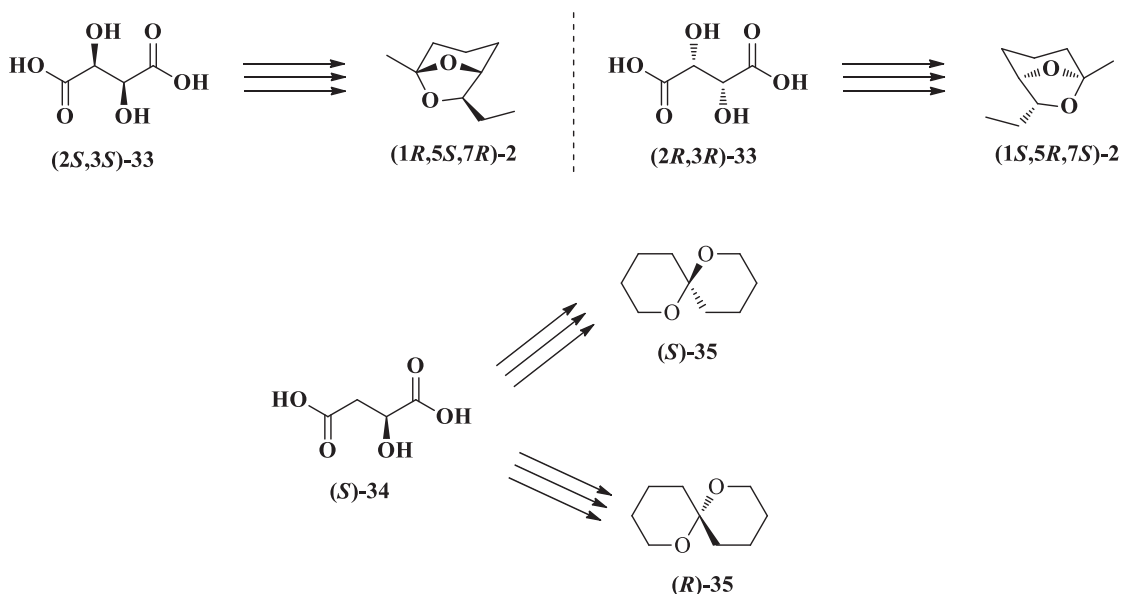
## 1.4 ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE ASSIMÉTRICA

A busca pela determinação da configuração absoluta dos estereocentros de um feromônio quiral inicia-se pelo procedimento mais simples quando possível de ser empregado: a utilização de reagentes enantiomericamente puros, chamados de “*chiral pool*”. Uma das fontes de compostos opticamente ativos são compostos naturais, tais como aminoácidos, hidroxi-ácidos, terpenos e carboidratos (MORI, 1989).

Entre os hidroxi-ácidos empregados, temos o ácido tartárico (**33**) e o ácido málico (**34**) como exemplos de fontes quirais para a síntese de diversos feromônios já descritos na literatura. O isômero (2*S*,3*S*)-(-)-do ácido tartárico (**33**) foi empregado em várias sínteses descritas para o primeiro feromônio quiral identificado, a *exo*-brevicomina (**2**), sendo o isômero (2*R*,3*R*)-(+)-**33** usado para a síntese do outro enantiômero da *exo*-brevicomina (Esquema 3) (MORI, 1974; MASAKI, et al, 1982).

Já a partir do enantiômero (*S*)- do ácido málico (**34**) foi realizada a síntese de ambos enantiômeros do feromônio sexual produzido pelas fêmeas da mosca da azeitona, *Bactrocera oleae*, (*S*)- e (*R*)-(1,7)-dioxaspiro[5.5]undecano (**35**) (Esquema 3). Após análises utilizando cromatografia à gás com fase estacionária quiral e dos bioensaios realizados foi observado que o feromônio é composto por ambos enantiômeros, porém o isômero (*S*)-**35** é atrativo para as fêmeas e o (*R*)-**35** para os machos da espécie *Dacus oleae* (MORI, et al, 1985; HANIOTAKIS, et al, 1986).

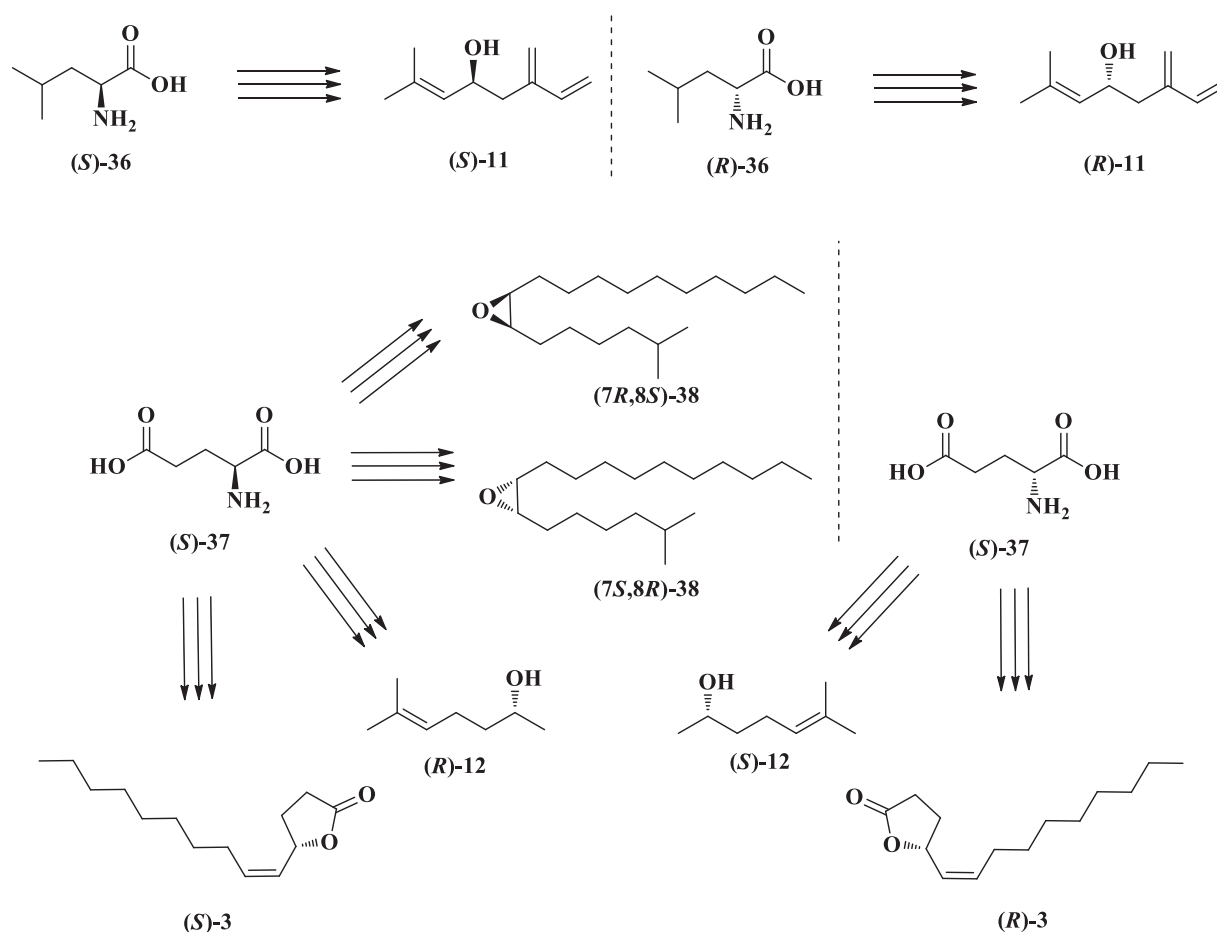
**Esquema 3:** Estrutura do ácido tartárico (**33**) e málico (**34**) e os respectivos feromônios sintetizados





Entre o uso de aminoácidos como reagentes quirais podemos destacar aqui a utilização da (*S*)- e (*R*)-leucina (**36**) na síntese do (*S*)- e (*R*)-ipsdienol (**11**), respectivamente. A configuração absoluta do estereocentro do ipsdienol (**11**) é mantida partindo-se de cada enantiômero da leucina (**36**) (MORI, 1976). O ácido glutâmico (**37**) é uma fonte bastante utilizada na síntese quiral de feromônios, como por exemplo, o isômero (*S*)-**37** foi usado na síntese dos enantiômeros (*7R,8S*)- e (*7S,8R*)-disparlure ((*Z*)-7,8-epoxi-2-metiloctadecano)) (**38**), feromônio produzido pelas fêmeas da mariposa cigana *Lymantria dispar* (IWAKI, et al, 1974). Os isômeros (*R*)- e (*S*)- do ácido glutâmico (**37**) foram usados na síntese do (*S*)- e (*R*)-sulcatol (**12**), respectivamente na síntese desenvolvida por Mori em 1975, e na síntese do (*R*)- e (*S*)-japonilure (**3**), realizada por Tumlinson e colaboradores em 1977 (Esquema 4) (MORI, 1975; TUMLINSON, et al, 1977).

**Esquema 4:** Feromônios sintetizados a partir dos aminoácidos leucina (**36**) e ácido glutâmico (**37**)

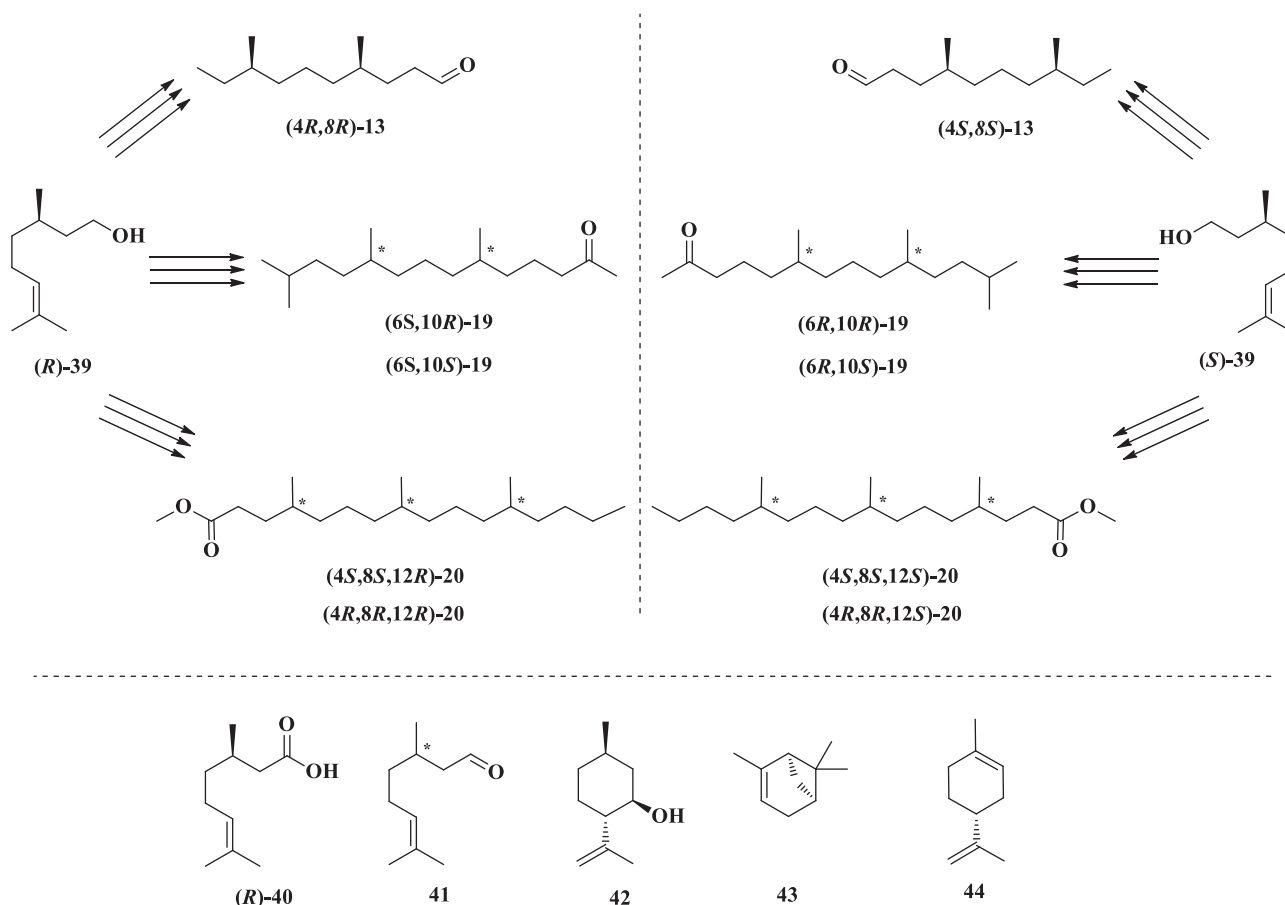


A escolha de terpenos quirais como precursores sintéticos é a mais popular para a síntese de feromônios que possuam grupos metílicos, isopropílicos e isopropentílicos, com

muitos exemplos descritos na literatura. Dentre eles, temos o uso dos isômeros (*R*) e (*S*)- $\beta$ -citronelol (**39**), largamente empregado por ser disponível comercialmente em alta pureza enantiomérica, além de apresentar dois sítios funcionalizáveis para o crescimento da cadeia via reações de acoplamento. Outros terpenos utilizados são o ácido (*R*)-citronílico (**40**), os isômeros (*R*) e (*S*)-citronelal (**41**), (-)-isopulegol (**42**),  $\alpha$ -(+)-pineno (**43**) e  $\alpha$ -(+)-limoneno (**44**) (Esquema 5) (MORI, 1989).

Os enantiômeros (*R*)- e (*S*)- $\beta$ -citronelol (**39**) foram utilizados em sínteses estereosseletivas desenvolvidas por Zarbin e colaboradores, como por exemplo na preparação dos diastereoisômeros do tribolure (**13**), feromônio de *Tribolium castaneum* (ZARBIN, CRUZ e FERREIRA, 1998), dos estereoisômeros da pallantiona (**19**), feromônio sexual de *Pallantia macunaima* (FÁVARO, et al., 2013), e dos estereoisômeros do componente majoritário do feromônio sexual produzido por *Edessa meditabunda*, o éster 4,8,12-trimetiltetradecanoato de metila (**20**) (SZCZERBOWSKI, SCHULZ e ZARBIN, 2020) (Esquema 5).

**Esquema 5:** Feromônios sintetizados por Zarbin e colaboradores a partir do (*R*)- e (*S*)- $\beta$ -citronelol (**39**) e outros terpenos utilizados como fontes “chiral pool”

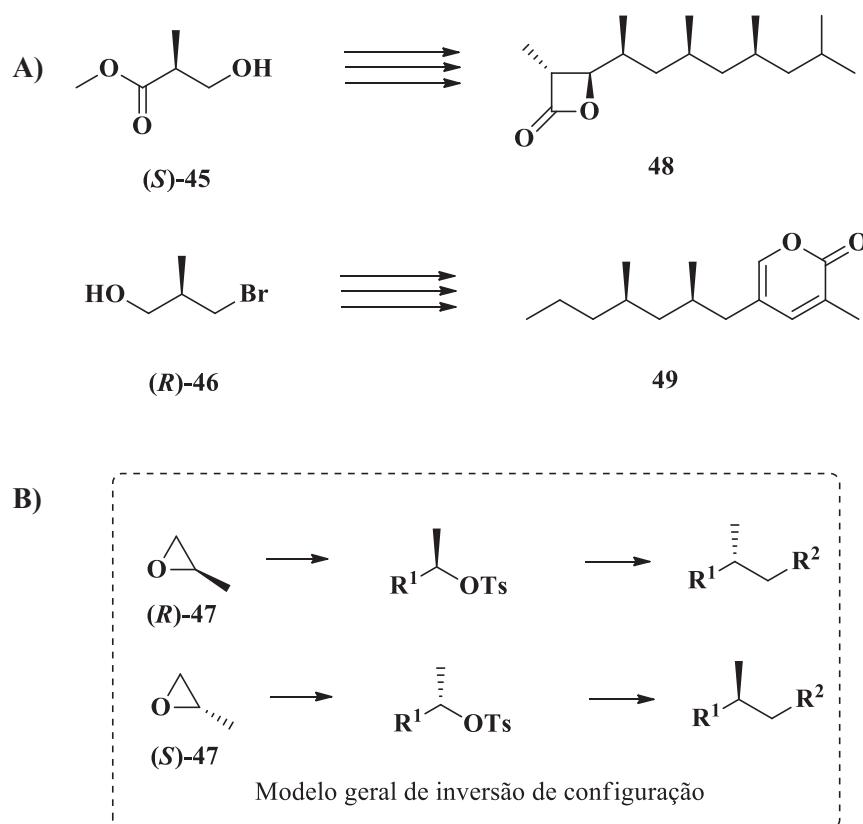


Outra fonte de compostos opticamente ativos são compostos sintéticos quirais, como o éster de Roche, (*R*) e (*S*)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (**45**) e o (*R*) e (*S*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (**46**) bastante utilizados como precursores, pois ambos enantiômeros são comercialmente disponíveis em alta pureza enantiomérica e também possuem dois sítios funcionalizáveis assim como o citrônolol (**39**). Os enantiômeros (*R*)- e (*S*)- do óxido de propileno (**47**) também são comercialmente disponíveis, sendo muito empregados na síntese de feromônios, a partir da reação com um reagente de Grignard, levando a formação de um composto quiral com uma hidroxila na posição-2 (Esquema 6) (ANDO e YAMAKAWA, 2015).

A partir do éster de Roche (*S*)-**45** foi realizada a síntese convergente da vittalactona (**48**), feromônio de agregação produzido pelo besouro listrado do pepino (*Acalymma vittatum*) por meio de uma síntese total assimétrica, que permitiu a determinação da configuração absoluta do feromônio (MORRIS, et al., 2005; SCHMIDT e BREIT, 2009; SCHMIDT et al., 2010). Ambos os enantiômeros (*R*)- e (*S*)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (**46**) foram utilizados na estratégia sintética empregada para a determinação da estereoquímica do feromônio sexual produzido pela barata de faixa marrom *Supella longipalpa*, denominado de supellapirona (**49**) (Esquema 6A) (SHI, et al., 1995).

Os isômeros (*R*)- e (*S*)- do óxido de propileno (**47**) foram largamente empregados no desenvolvimento de sínteses estereosseletivas por Ando e colaboradores. A partir da conversão dos óxidos (*R*)- e (*S*)-**47** nos respectivos tosilatos foi possível direcionar a estereoquímica desejada a partir da inversão de configuração, utilizando-se por exemplo uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) (Esquema 6B). Esta estratégia foi empregada na síntese dos feromônios sexuais produzidos por fêmeas das espécies *Leucoptera scitella*, *Clania variegata*, *Lyonetia prunifoliella* e *Miltochrista calamina*. (TAGURI, et al., 2012, 2013 e 2014; MURAKI, et al., 2014). Ambos enantiômeros (*R*)- e (*S*)-**47** também foram empregadas para o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção dos isômeros da pallantiona (**19**) (MURAKI, et al., 2013).

**Esquema 6:** A) Estruturas da vittalactona (**48**) e supellapirona (**49**), sintetizados a partir (*S*)-**45** e (*R*)-**46**, respectivamente, B) Metodologia geral empregada por Ando e colaboradores a partir de (*R*)- e (*S*)-**47**



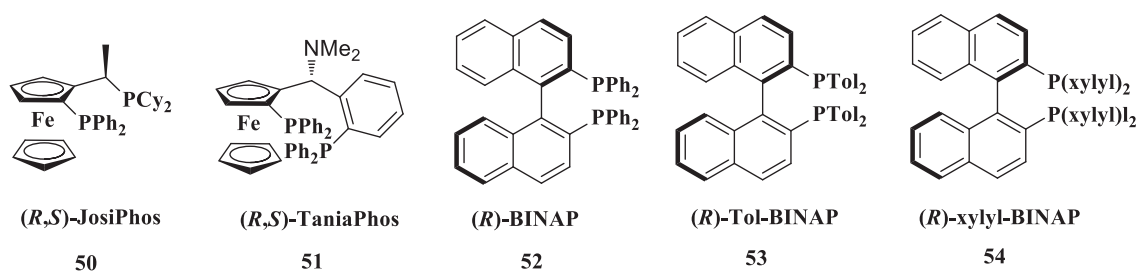
Quando não é possível a utilização de reagentes enantiomericamente puros, deve-se iniciar um estudo metodológico que permita a obtenção seletiva dos centros estereogênicos com a configuração desejada. Há diversas estratégias sintéticas para a obtenção de ramificações metílicas quirais por meio de reações estereosseletivas como por exemplo a partir do acoplamento carbono-carbono com um composto quiral, a formação de um epóxido assimétrico, o controle da formação de um quelato; reações envolvendo catalisadores quirais sintéticos e por meio de uma reação quimioenzimática (ANDO e YAMAKAWA, 2015).

A partir do acoplamento de reagentes pró-quirais com compostos quirais que atuam como auxiliares, há a formação de diastereoisômeros que podem ser separados por técnicas cromatográficas convencionais. Entre as estratégias envolvendo a formação de um epóxido como intermediário reacional, temos como exemplo a realização de uma epoxidação assimétrica de Sharpless e a abertura assimétrica do epóxido (MORI, 1989). O controle da formação de um quelato foi utilizado como etapa chave na síntese do feromônio de agregação

tribolure (**13**) desenvolvida por Kameda e Nagano, obtendo alta diastereosseletividade na formação do quelato por meio de uma reação radicalar (KAMEDA e NAGANO, 2006).

Diversos feromônios com ramificações metílicas foram sintetizados utilizando-se de reações com catalisadores quirais, por exemplo a partir da redução enantiosseletiva de um composto  $\alpha,\beta$ -insaturado (HO e MILLAR, 2001), carboaluminação assimétrica de alquenos catalisada por zircônio (ZACA) (ZHU, LIANG e NEGISHI, 2008) e adição assimétrica de Michael empregando organometálicos e catalisadores de cobre (ANDO e YAMAKAWA, 2015). Para esta última reação, diversos ligantes foram desenvolvidos no intuito de melhorar a estereoespecificidade da reação tais como os ligantes de fosfina apresentados na Figura 11 (WOODWARD, 2005; WANG, et al., 2008).

**Figura 11:** Ligantes de fosfina utilizados em organocatálise



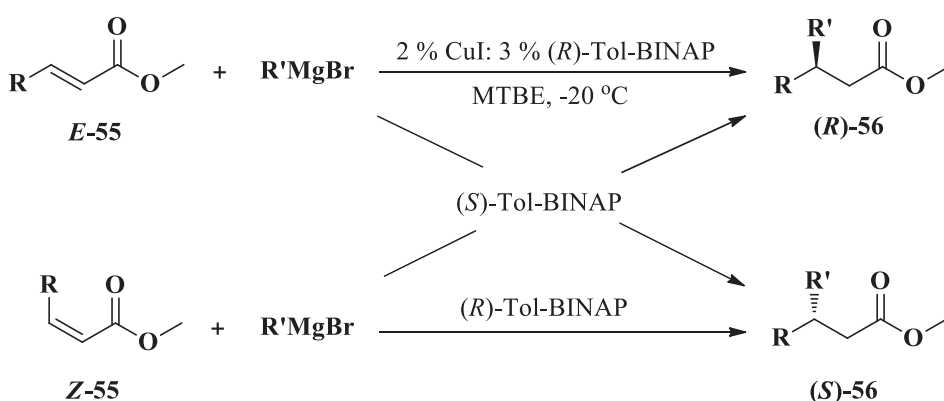
Um método para a adição assimétrica de Michael de reagentes de Grignard à ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando o ligante quiral (*R*)- ou (*S*)-Tol-BINAP (**53**) juntamente com iodeto de cobre (I) foi desenvolvido por Loh e colaboradores, com alta regio- e enantiosseletividade. Foi realizado um estudo para a avaliação das condições reacionais ideais, tais como a proporção estequiométrica entre o iodeto de cobre (I) e o Tol-BINAP (**53**) para formação do catalisador, solvente, temperatura, tempo reacional além da variação dos reagentes de Grignard empregados. Também foi estabelecido como pôde-se direcionar a síntese para a obtenção do enantiômero desejado, sendo essas condições ideais apresentadas de uma forma geral no Esquema 7 (WANG, JI e LOH, 2007; WANG, et al., 2008; WANG, et al., 2010).

**Esquema 7:** Formação do catalisador de Cu(I)-Tol-BINAP e método geral de adição 1,4 de reagentes de Grignard a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.

1. Formação do complexo catalítico CuI Tol-BINAP



2. Adição assimétrica de reagentes de Grignard a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados



R = arila, alquila, furanila, siliéteres

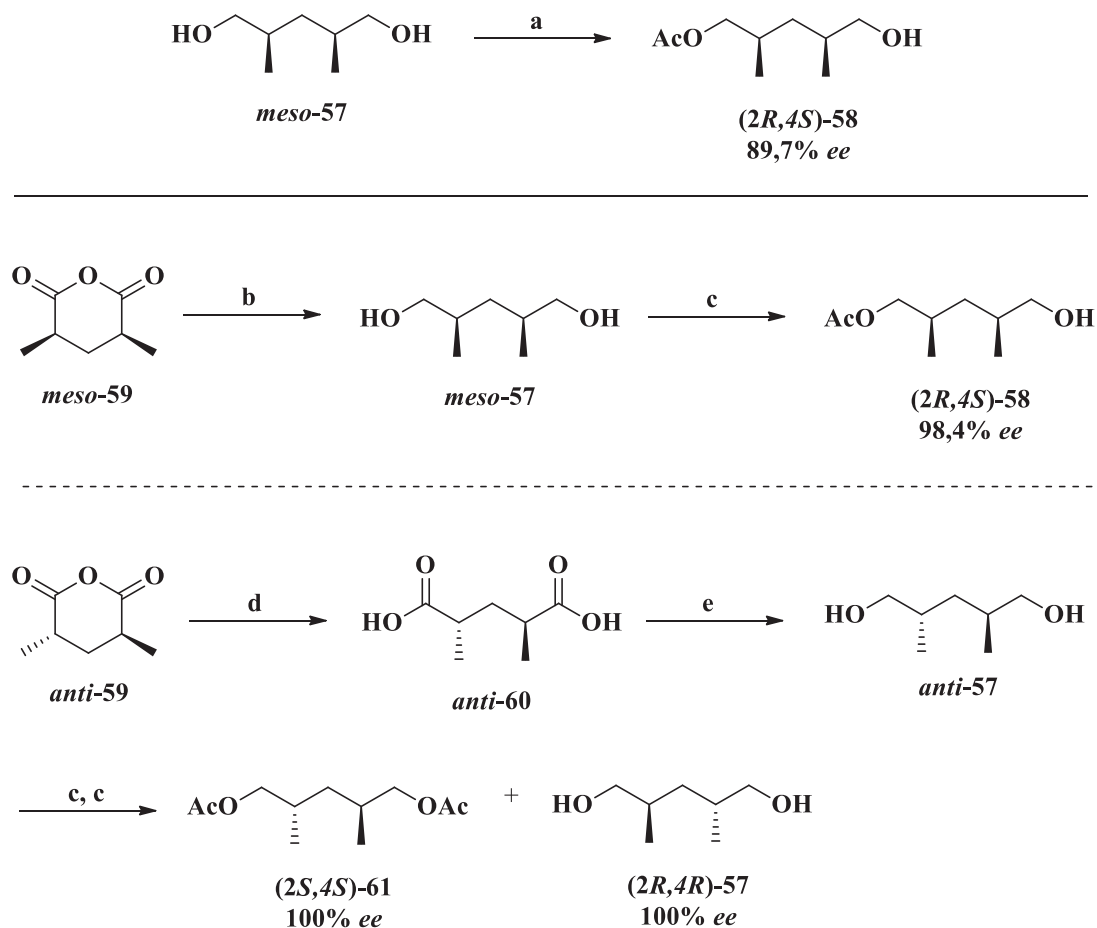
R' = metila, etila

Esta proposta de síntese assimétrica permitiu guiar a obtenção de compostos com ramificações metílicas. Com uso consecutivo deste método sintético, pode-se construir moléculas quirais com a configuração absoluta desejada com alta enantiosseletividade (LUM, WANG e LOH, 2008; CHIN, WANG e LOH, 2009; WANG, et al., 2010).

Uma das abordagens utilizadas neste estudo, além do uso de reagentes de “*chiral pool*” envolveu o emprego de uma reação quimioenzimática, aplicando-se uma resolução cinética enzimática em um dos intermediários reacionais. Desde 1984, enzimas como lipases e esterases vem sendo empregadas em reações de dessimetrização de compostos *meso* (WANG, et al., 1984). Entre diversos procedimentos descritos na literatura, o método desenvolvido por Lin e Xu, utilizando a lipase de pâncreas de porco (PPL, *Porcine Pancreatic Lipase*) e acetato de vinila para a monoacetilação do diol *meso*-57, permitiu a obtenção de apenas um estereoisômero o monoacetato ((2*R*,4*S*)-58) com rendimento de 50 % e 89,7 % de *ee*. A acetilação ocorre apenas na hidroxila próxima ao centro estereogênico com configuração *R* (Esquema 8) (LIN e XU, 1996).

Posteriormente, esta metodologia foi utilizada por Fujita e Mori, empregando a lipase Amano AK. Além da dessimetização do composto *meso*-**57** obtido em 72 % de rendimento, a estratégia foi utilizada para a separação de enantiômeros com ramificações metílicas com configuração relativa em *anti*. Por exemplo, com o tratamento dos isômeros (2*R*,4*R*)- e (2*S*,4*S*)-2,4-dimetilpentan-1,3-diol (**57**) com acetato de vinila, na presença da lipase AK foram obtidos o diacetato (2*S*,4*S*)-**61** e o diol (2*R*,4*R*)-**57** em 100% de *ee* em 26% de rendimento (Esquema 8) (FUJITA e MORI, 2001).

**Esquema 8:** Metodologia de dessimetização de dióis *meso*- e *anti*-**57** com o uso de lipases



**Condições:** **a)** Acetato de vinila, PPL, THF (50 % - 89,7 % *ee*) **b)** LiAlH<sub>4</sub>, THF (80 %) **c)** Acetato de vinila, lipase AK, THF (72 % - 98,4 % *ee*) (20 % - 100 % *ee* e 100 % *ee*) **d)** H<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub> (20 %) **e)** BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, THF (80 %)

## 1.5 ESTRATÉGIAS PARA RESOLUÇÃO CROMATOGRÁFICA DE ESTEREOISÔMEROS

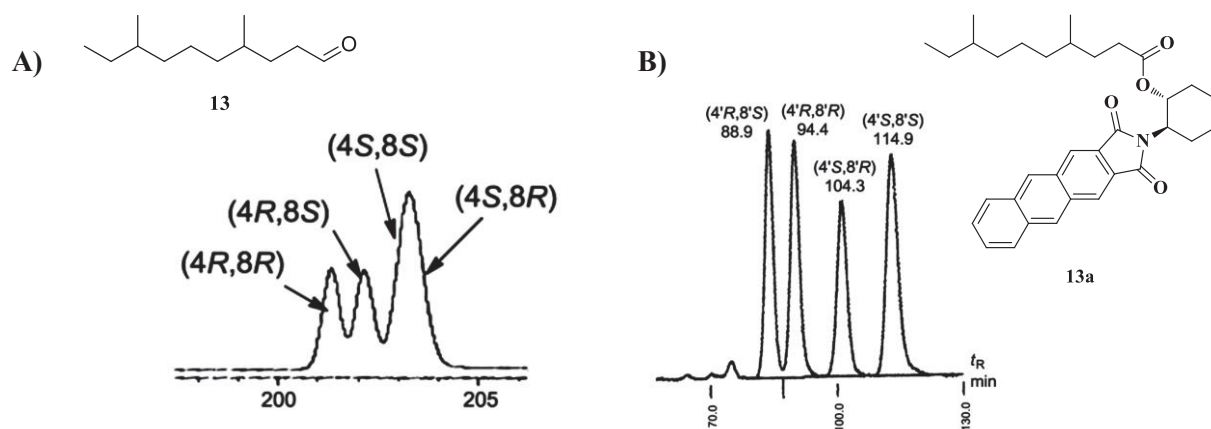
Quando se deseja determinar a estereoquímica e a pureza enantiomérica de um composto diversas metodologias podem ser empregadas, tais como rotação óptica, difração de raio X, dicroísmo circular bem com ressonância magnética nuclear, sob condições específicas. BARREIROS, DAVID e DAVID, 2005, WENZEL, 2017). Porém, quando se trata de compostos voláteis coletados ou extraídos de insetos, a quantidade de amostra obtida encontra-se na faixa de nanogramas ou microgramas, impossibilitando o uso das metodologias apresentadas.

Devido a limitação em relação à quantidade de material, o uso de métodos como cromatografia em fase gasosa (CG) e em fase líquida de alta eficiência (CLAE) são os mais empregados para a determinação da configuração absoluta, utilizando-se colunas com fase estacionária quiral e aquiral. Desta forma, tendo em mãos o padrão sintético com estereoquímica definida, a confirmação da estereoquímica do produto natural é determinada por comparação dos tempos de retenção.

Utilizando fases estacionárias quirais nas análises cromatográficas tais como ciclodextrinas, foram realizadas separações de diversos feromônios contendo ramificações metílicas já apresentados neste trabalho. Por exemplo, foi alcançada a separação parcial dos estereoisômeros do tribolure (**13**) por cromatografia em fase gasosa utilizando-se fases estacionárias compostas por  $\gamma$ -ciclodextrinas, no qual observou-se uma separação total entre os diastereoisômeros (4*R*,8*R*)-**13** e (4*R*,8*S*)-**13**, porém uma coeluição dos diastereoisômeros (4*S*,8*S*)-**13** e (4*S*,8*R*)-**13** (Figura 12A). Também foram realizados ensaios em CLAE, a partir da derivatização com o reagente de Ohrui (**67**), formando o derivado **13a**. Com o emprego de condições de análise específicas foi possível observar a separação total de todos os estereoisômeros do tribolure (**13**) (Figura 12B) (AKASAKA, et al., 2011).

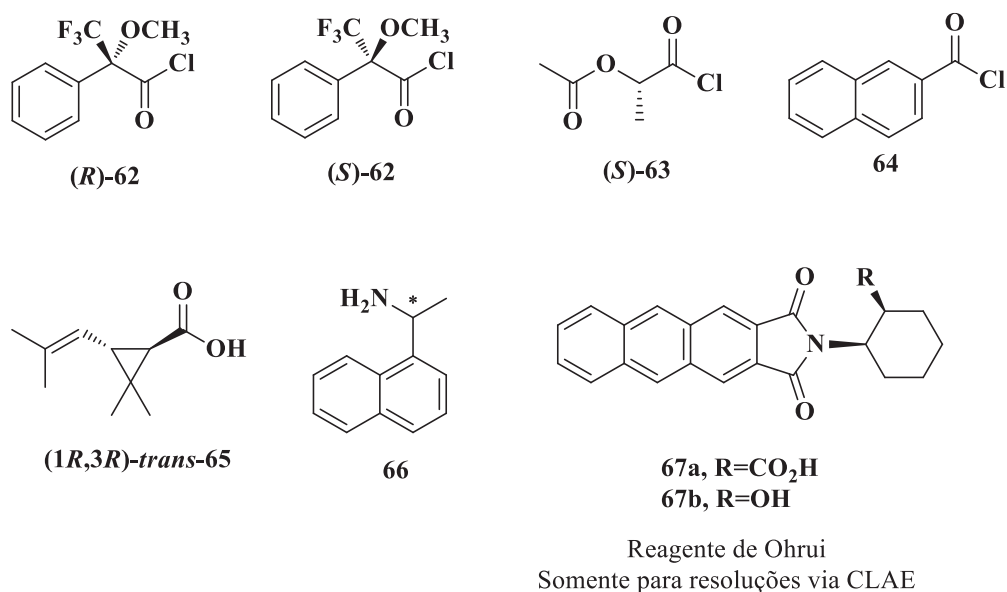


**Figura 12:** A) Separação cromatográfica dos estereoisômeros do tribolure (**13**) por CG, B) Separação cromatográfica dos estereoisômeros do derivado **13a** por CLAE



Outros exemplos de separação de isômeros por CG e CLAE empregando fases estacionárias quirais são descritos na literatura. Porém muitas vezes faz-se necessária a derivatização do composto de interesse com reagentes quirais ou aquirais para que seja possível a separação. A escolha do reagente derivatizante é de grande importância para o sucesso da resolução. Alguns dos compostos comumente empregados para derivatização de álcoois estão apresentados na Figura 13, como por exemplo os estereoisômeros do reagente de Mosher (**62**), cloreto de (*S*)-2-acetoxipropionila (**63**), cloreto de 2-naftoíla (**64**), ácido (1*R*,3*R*)-*trans*-crisantêmico (**65**), ambos isômeros de 1-(naftalen-1-il)etanomina (**66**) e os dois derivados antracênicos denominados como reagentes de Ohruí (**67a,b**) (Figura 13).

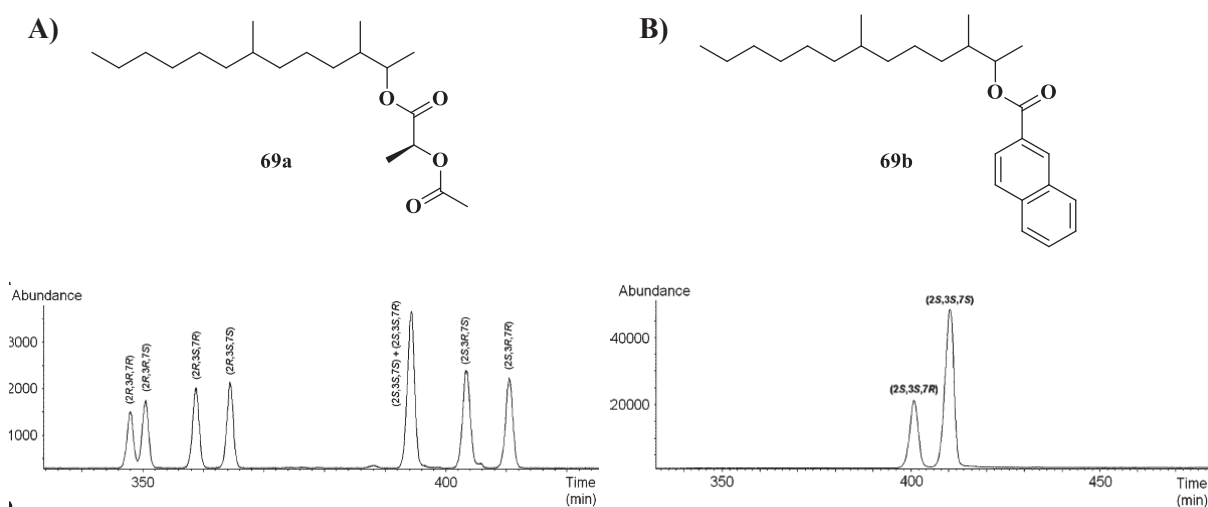
**Figura 13:** Reagentes quirais e aquirais utilizados como derivatizantes para resolução de feromônios com ramificações metílicas



A derivatização dos feromônios sexuais de espécies de vespas de pinheiro com cloreto de (*S*)-2-acetoxipropionila (**63**) e cloreto de 2-naftoíla (**65**) utilizando-se fase estacionária aquiral na separação por cromatografia em fase gasosa se mostrou eficiente para a determinação da configuração absoluta e quantificação dos feromônios estudados (BÂNG, HEDENSTRÖN e SJÖDIN, 2011).

Inicialmente, foi estudada a separação dos estereoisômeros derivatizados com cloreto de (*S*)-2-acetoxipropionila (**63**) em diversas fases estacionárias. Desta forma, foi possível determinar que a coluna FOUR VF-23ms, largamente utilizada para análise de ésteres de ácidos graxos, apresentou o melhor desempenho na separação desejada. Por exemplo, para o composto de 3,7-dimetiltridecan-2-ol (**68**), observou-se a separação em 7 picos, verificando a coeluição dos diastereoisômeros (*2S,3S,7S*)-**68a** e (*2S,3S,7R*)-**68a** (Figura 14A). Assim, foi utilizado o cloreto de 2-naftoíla (**65**) como derivatizante sendo possível observar a separação dos diastereoisômeros (*2S,3S,7S*)-**68b** e (*2S,3S,7R*)-**68b**, porém outros isômeros coeluíram (não apresentado), de modo que as derivatizações realizadas são complementares para a determinação da configuração absoluta e quantificação dos feromônios avaliados (Figura 14B) (BÂNG, HEDENSTRÖN e SJÖDIN, 2011).

**Figura 14:** Separação cromatográfica via CG-DIC de estereoisômeros utilizando coluna VF-23ms **A)** **68a** derivatizados com (S)-**63**, **B)** **68b** derivatizados com **64**



Para que se possa estabelecer uma correlação entre a estereoquímica do feromônio sexual de *P. stictica* (**A**) com sua bioatividade, é necessária a determinação de sua configuração absoluta. Para isto, deve-se elaborar condições de síntese e de análise dos estereoisômeros do álcool **A**. Os estudos envolvendo a espécie *P. stictica* estão sendo realizados desde 2011, sendo a descoberta da estereoquímica das ramificações metílicas das posições-2,-4 e -8 o principal objetivo desta tese de doutorado, migrando para as etapas finais do estudo completo da ecologia química da espécie.

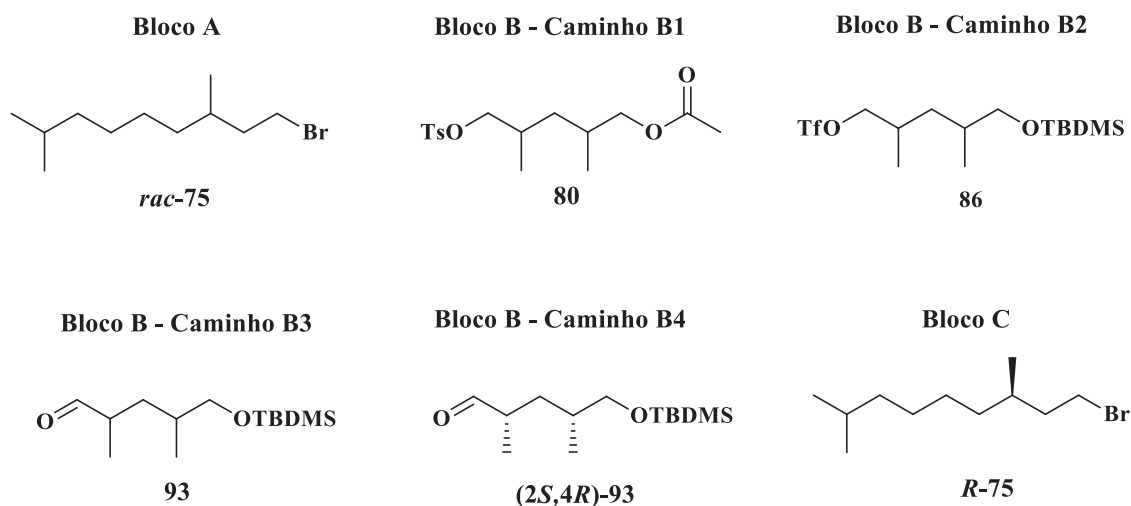
## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a configuração absoluta do feromônio sexual de *Pellaea stictica*, 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**).

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar uma metodologia sintética para a obtenção dos estereoisômeros do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**);
- Sintetizar os precursores sintéticos necessários para reações de acoplamento;



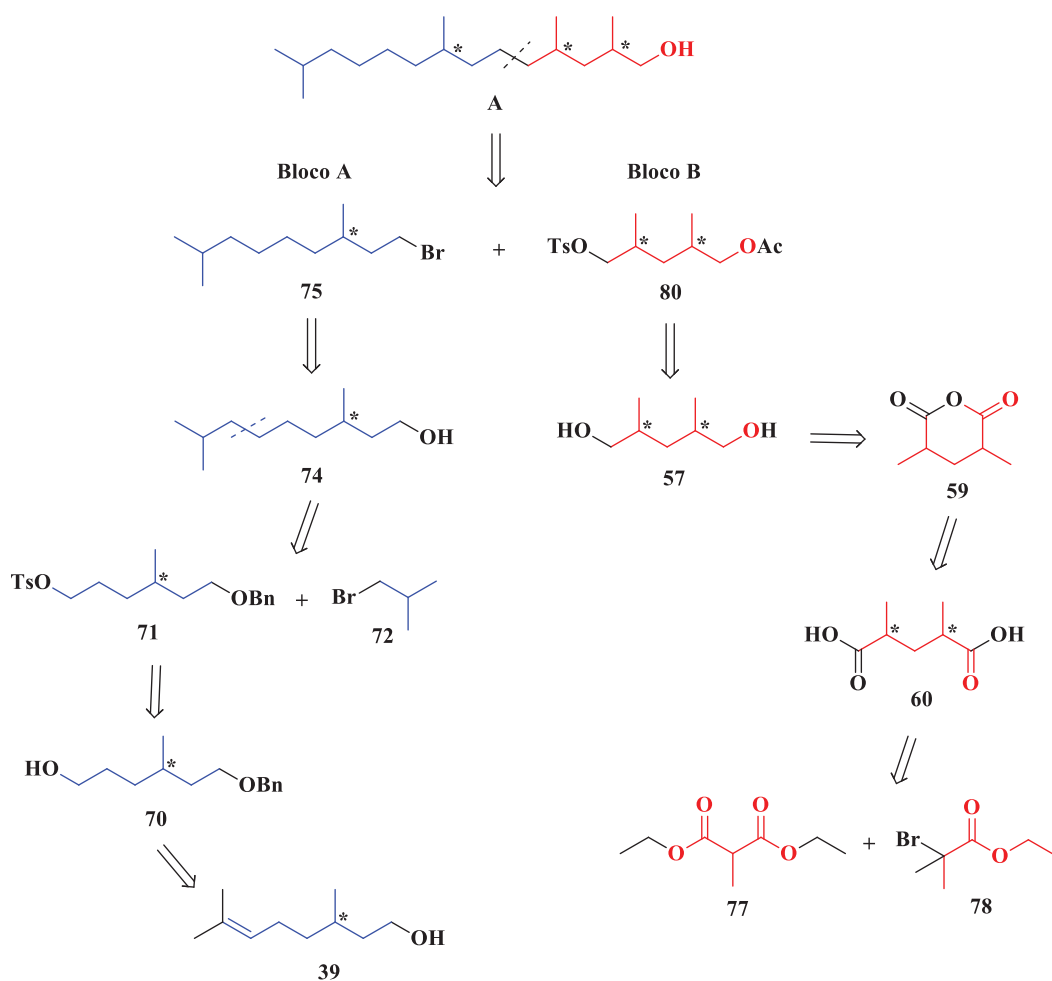
- Otimizar as condições cromatográficas para alcançar a resolução dos estereoisômeros do álcool **A**;
- Confirmar a configuração absoluta do feromônio de *P.stictica* por meio da comparação com os compostos sintéticos.
- Estabelecer a categoria da relação estereoquímica-bioatividade

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A discussão abrange as rotas sintéticas propostas para a preparação dos estereoisômeros de 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**), feromônio sexual produzido por *Pellaea stictica*. Os compostos sintetizados foram caracterizados por análises espectrométricas e espectroscópicas, tais como cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), espectroscopia na região do infra-vermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN), sendo algumas discutidas no texto, e aos demais apresentados na seção Apêndice – Espectros selecionados.

Por meio da síntese não seletiva realizada por Fávoro e colaboradores, não seria possível a obtenção dos oito estereoisômeros desejados (FÁVARO, 2013; FÁVARO, MILLAR e ZARBIN, 2015). Desta forma, foi elaborada uma nova análise retrossintética do álcool **A**, primeiramente dividindo-se a construção do composto alvo em dois blocos principais, A e B, permitindo a síntese de todos os estereoisômeros do feromônio de interesse (Esquema 9).

**Esquema 9:** Análise retrossintética do feromônio sexual 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**)



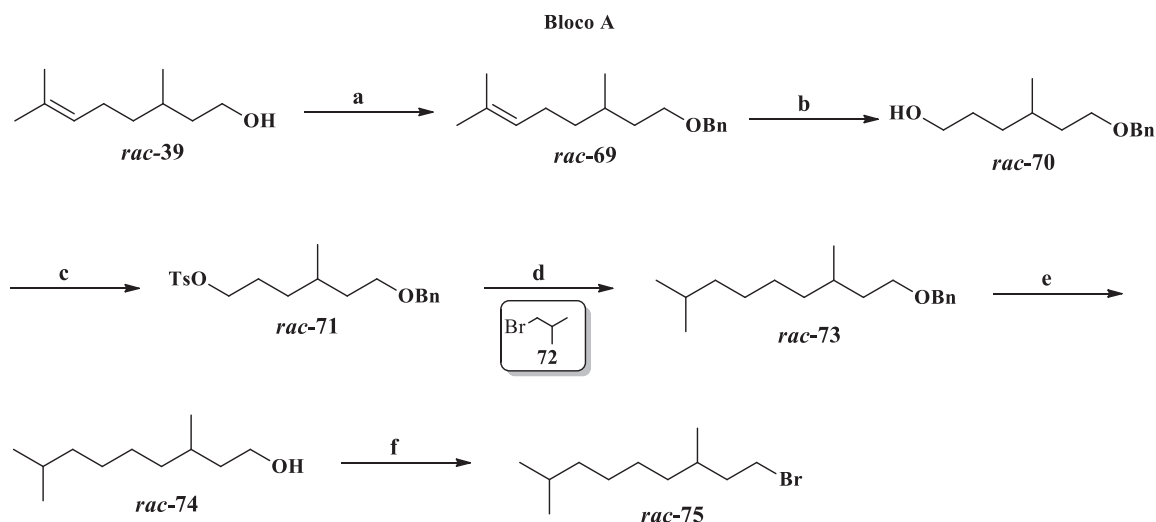
No bloco A, a síntese do composto **75** foi planejada partindo-se dos reagentes (*R*)- e (*S*)- $\beta$ -citronelol (**39**), disponíveis comercialmente, levando à determinação da estereoquímica da metila na posição-8 do álcool **A**. Partindo-se do (*R*)- e (*S*)- $\beta$ -citronelol (**39**) após as etapas de proteção da hidroxila do citronelol (**39**), seguida da reação de ozonólise fornecendo o composto **70** e formação do tosilato **71**, o crescimento da cadeia seria realizado por meio de uma reação de acoplamento carbono-carbono com o reagente de Grignard do brometo **72**. Para a formação do brometo **75**, o produto resultante do acoplamento seria submetido às etapas de desproteção, fornecendo o álcool **74** e bromação.

Na proposta elaborada para a construção do bloco B, seria definida a estereoquímica das ramificações metílicas das posições-2 e -4 do álcool **A**. A proposta inicia com a reação de condensação entre os reagentes comerciais metilmalonato de dietila (**77**) e 2-metil-2-bromopropionato de etila (**78**), seguida de etapas sequenciais de hidrólise e descarboxilação fornecendo o diácido **60** seguida da reação de ciclização para a formação dos anidridos glutáricos (**59**). Os pares diastereoisoméricos seriam separados pela diferença de solubilidade existente entre os isômeros *meso*- e o *anti*-**59**. Assim, a partir dos anidridos **59**, separadamente esses seriam reduzidos aos dióis (**57**) correspondentes. Por sua vez, os enantiômeros seriam obtidos separadamente a partir de uma reação de dessimetrização, por meio de uma resolução cinética enzimática realizada com os dióis **57**. Após a dessimetrização, os compostos seriam submetidos à reações de tosilação obtendo-se os respectivos tosilatos **80**, que por sua vez seriam submetidos ao acoplamento com o brometo **75** (bloco A), fornecendo o álcool **A** após etapas de hidrólise. A proteção utilizando-se diferentes grupos protetores e mudança na sequência reacional forneceria assim os oito estereoisômeros desejados.

### 3.1 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO A

A síntese do composto **75** (bloco A) iniciou-se com o  $\beta$ -citronelol racêmico, com o objetivo de otimizar as condições reacionais, devido ao alto custo de suas formas enantiomericamente puras, (*R*)- e (*S*)-citronelol (Esquema 10).

**Esquema 10:** Rota sintética desenvolvida para a obtenção do composto *rac*-75

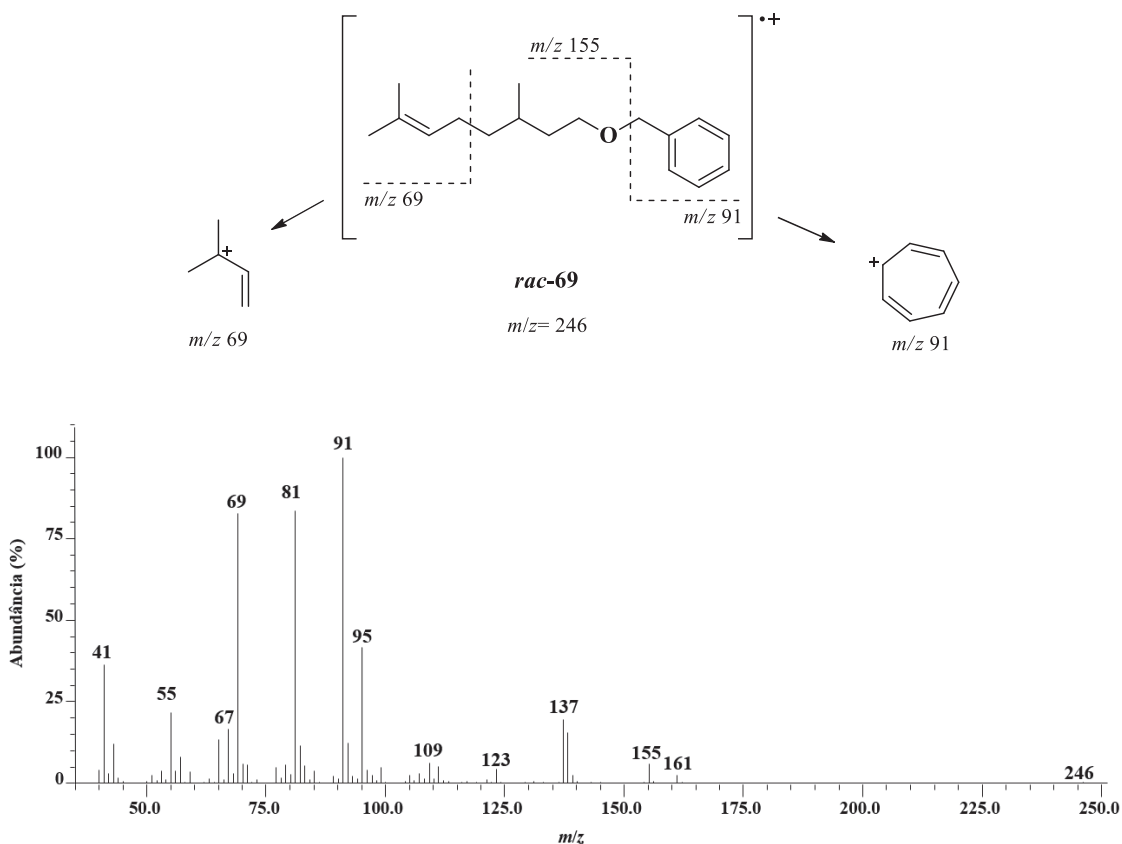


**Condições:** **a)** 1. NaH, THF, 0°C, 1 h. 2. BnBr, 0°C, 30 min, refluxo, 12 h. (90 %). **b)** 1. O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, -60°C, 35 min. 2. NaBH<sub>4</sub>, 0°C, 1 h. (98 %). **c)** TsCl, py, DMAP, CHCl<sub>3</sub>, 0°C, 1 h, t. a., 12 h. (60 %) **d)** 1. Mg, (**72**), THF, t. a. 2. Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, (*rac*-71), THF, -78°C, 1 h, t. a., 12 h. (91 %). **e)** H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, t. a., 3 h. (93 %). **f)** CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, t. a., 2 h. (98%)

A preparação do composto *rac*-76 iniciou-se pela reação de proteção da hidroxila do β-citronelol (**39**) através de uma benzilação usando hidreto de sódio e brometo de benzila, em THF anidro para a obtenção do éter benzílico *rac*-69 em 90 % de rendimento (MOREIRA e CORRÊA, 2003). Na falta do brometo de benzila, o mesmo produto também pôde ser obtido utilizando-se cloreto de benzila, que resultou em uma diminuição do rendimento da reação, possivelmente devido a diminuição da taxa de reação com a mudança do grupo abandonador em uma substituição nucleofílica bimolecular (S<sub>N</sub>2). O éter benzílico *rac*-69 foi caracterizado pelas análises dos espectros de massas, de IV e de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Pela análise do espectro de massas do composto *rac*-69 (Figura 15) confirmou-se a inserção do grupamento benzílico principalmente pela presença do fragmento de *m/z* 91 referente ao íon tropílio formado, pico base deste espectro (MEYER e HARRISON, 1964). Outros fragmentos característicos desta molécula são o de *m/z* 69, referente à clivagem α-alílica (PAVIA, et al., 2008), e o de *m/z* 155 gerado pela perda do fragmento *m/z* 91.

**Figura 15:** Espectro de massas do composto *rac-69*



No espectro de infravermelho observou-se as bandas de estiramentos da ligação C-O em  $1101\text{ cm}^{-1}$  e as bandas entre  $3029$  e  $3087\text{ cm}^{-1}$  características da ligação C-H do anel aromático inserido, bem como o dobramento fora do plano em  $696$  e  $734\text{ cm}^{-1}$  e o padrão de sinais de anel mono substituído entre  $1733$  e  $1947\text{ cm}^{-1}$ .

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) nos espectros de RMN foram dados em ppm. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  o simpleto em  $\delta_{\text{H}} 4,50$  referente aos hidrogênios metilênicos e os sinais entre  $\delta_{\text{H}} 7,17$  e  $7,43$  referentes aos hidrogênios aromáticos confirmaram a presença do grupo protetor. Observa-se também os demais sinais de hidrogênios da molécula como por exemplo o multiplete entre  $\delta_{\text{H}} 5,04$  e  $5,14$  referente ao hidrogênio alílico da ligação dupla bem como os demais sinais de hidrogênios alifáticos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram observados 17 sinais, estando de acordo com o número de carbonos esperados para o composto *rac-69*. Dentre estes sinais destacam-se os carbonos localizados em  $\delta_{\text{C}} 72,8$ ,  $128,2$ ,  $127,5$  e  $127,4$  referentes à inserção da benzila na molécula.

Por sua vez, o composto *rac-69* foi submetido à uma reação de ozonólise com posterior tratamento (“*workup*”) redutivo, fornecendo assim o álcool *rac-70* em 98 % de rendimento

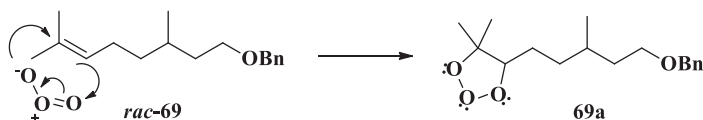


(ZARBIN, CRUZ e FERREIRA, 1998; SOLDI et al., 2018). Em uma reação de ozonólise observa-se a clivagem oxidativa de uma ligação dupla por meio da reação do alqueno com o ozônio, e dependendo do tratamento final podem-se obter compostos diferentes. O tratamento sob condições redutivas leva a formação de álcoois, enquanto condições oxidativas levam a formação de ácidos carboxílicos ou cetonas/aldeídos.

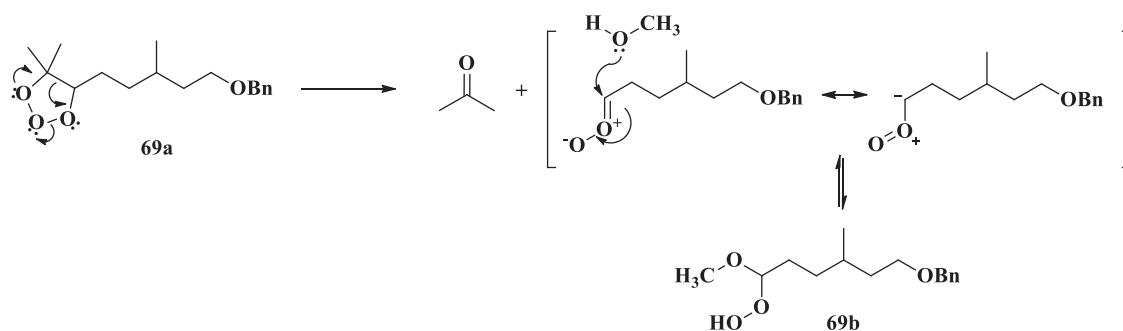
O mecanismo aceito da reação de ozonólise, apresentado no Esquema 11, ocorre em três etapas. Inicialmente uma etapa de cicloadição 1,3-dipolar do ozônio ao alqueno *rac*-**69**, formando-se um primeiro ozonídeo designado como molozonídeo (**69a**) (1,2,3-trioxolano). Devido à grande instabilidade do molozonídeo (**69a**), a segunda etapa da reação é definida pela decomposição do ozonídeo (**69a**), gerando duas espécies carbonílicas, no caso, uma cetona e um óxido carbonílico (*zwitterion*). A presença de metanol no meio reacional é responsável por evitar a formação de peróxidos diméricos e a formação de ozonídeos oligoméricos, levando a formação de espécies denominadas de metoxihidroperóxidos (**69b**). Uma nova cicloadição 1,3-dipolar leva a formação de um segundo ozonídeo (**69c**) (1,2,4-trioxolano) (CRIEGEE, 1975; GELETNEKY e BERGER, 1998; OLIVEIRA e WOSCH, 2012). O tratamento redutivo empregado após a ozonólise utilizando borohidreto de sódio, levou a redução do ozonídeo (**69c**) ao álcool desejado (*rac*-**70**) e isopropanol, como subproduto, que pôde ser facilmente removido do meio racional (CLAYDEN, GREEVES e WARREN, 2001).

### Esquema 11: Mecanismo da reação de ozonólise

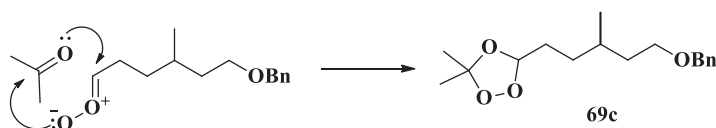
#### 1. Formação do molozonídeo (69a)



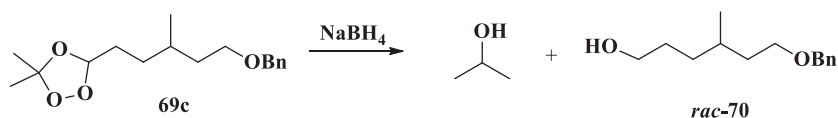
#### 2. Decomposição do molozonídeo (69a)



#### 3. Formação do ozonídeo (69c)

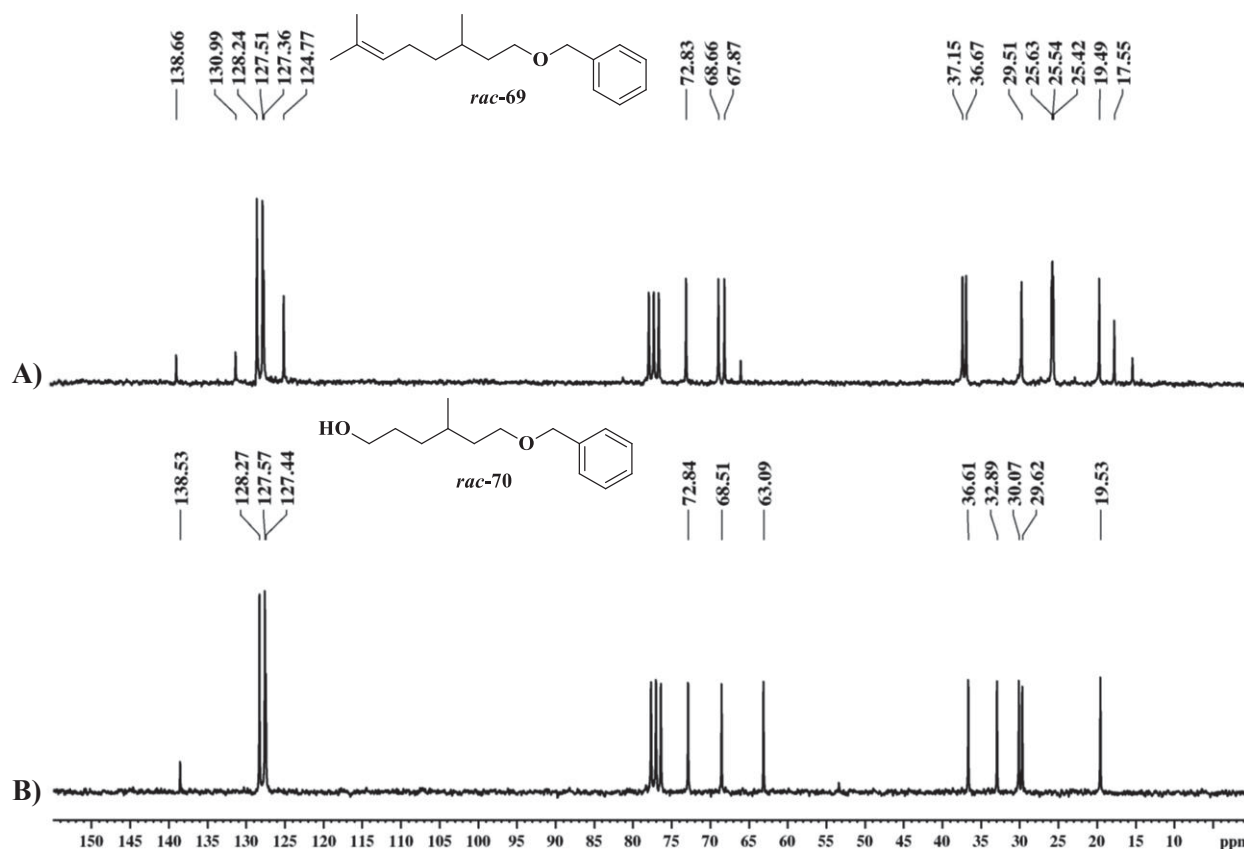


#### 4. Redução



No espectro de infravermelho observou-se principalmente a banda larga de estiramento da ligação O-H do álcool *rac-70* em  $3379\text{ cm}^{-1}$ . A formação do álcool *rac-70* também pôde ser evidenciada pelo desaparecimento do multipeto entre  $\delta_{\text{H}}$  5,04 e 5,14 e dos simpletos em  $\delta_{\text{H}}$  1,60 e 1,68 referentes ao hidrogênio alílico e aos hidrogênios metílicos da ligação dupla, presentes no composto *rac-69*, respectivamente. Também foi observado o aparecimento de um tripleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,59 referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos à hidroxila, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se principalmente o sinal referente ao carbono carbinólico em  $\delta_{\text{C}}$  63,1, e o desaparecimento dos carbonos da ligação dupla em  $\delta_{\text{C}}$  124,8 e  $\delta_{\text{C}}$  131,0, bem como das metilas em  $\delta_{\text{C}}$  25,5 e 17,5 (Figura 16).

**Figura 16:** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos A) *rac*-69 e, B) *rac*-70

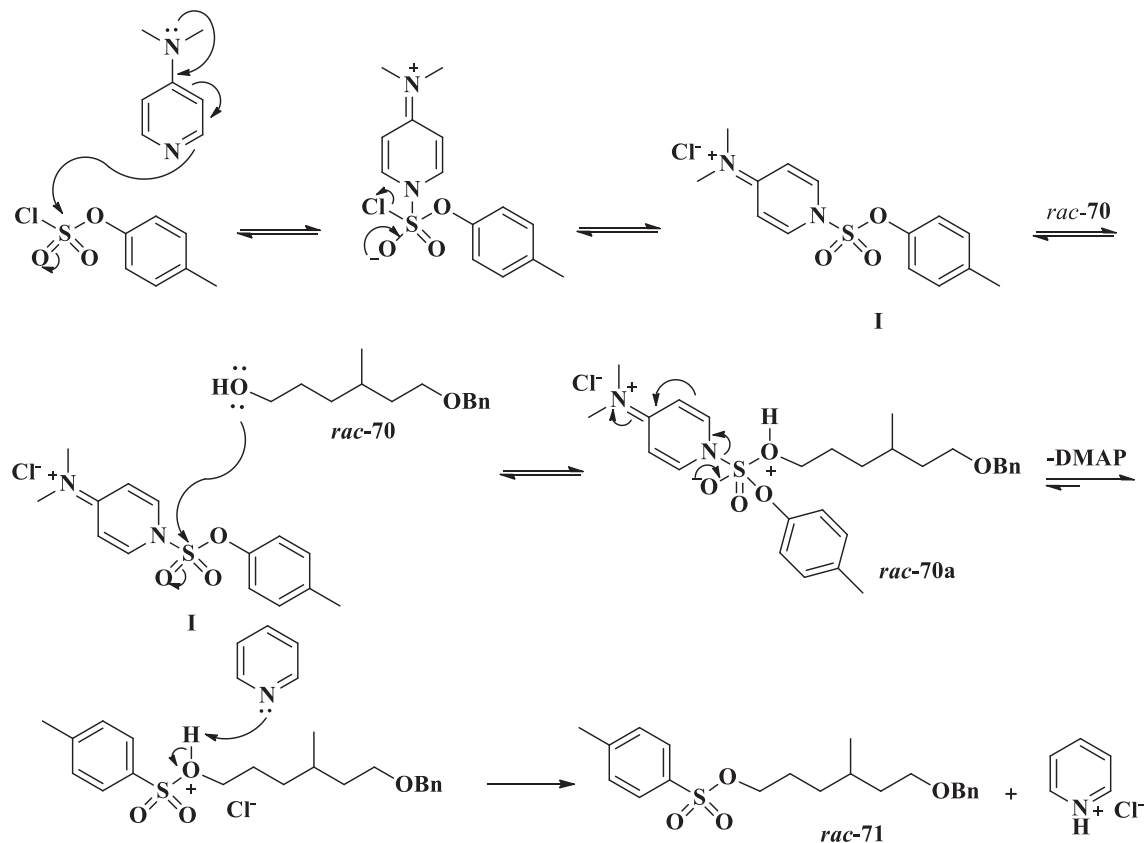


Em seguida, para posterior etapa de acoplamento via  $\text{S}_{\text{N}}2$  do brometo de alquilmagnésio do brometo **72**, foi preparado o respectivo tosilato do álcool *rac*-70. A interconversão de grupos funcionais é uma estratégia amplamente empregada para transformar o grupo hidroxila em um melhor grupo abandonador (KABALKA, VARMA e VARMA, 1986). A síntese do tosilato foi realizada pelo método mais comumente empregado, a partir da reação do álcool *rac*-70 com cloreto de tosilato em diclorometano na presença de piridina como base e dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador nucleofílico (ZARBIN, CRUZ e FERREIRA, 1998).

O mecanismo proposto para essa reação inicia-se com a formação do intermediário (I), um sal sulfonilpiridínico, a partir do ataque nucleofílico do DMAP ao cloreto de tosilato (SCRIVEN, 1983; DHONTHULACHITTY, KOTHAKAPU e NEELLA, 2016; DHONTHULACHITTY, et al., 2017). Posteriormente ocorre o ataque nucleofílico do oxigênio do álcool *rac*-70 ao intermediário eletrofílico formado (I) seguida da remoção de um próton pela piridina do composto formado (*rac*-70a), obtendo assim o tosilato *rac*-71 e cloreto de

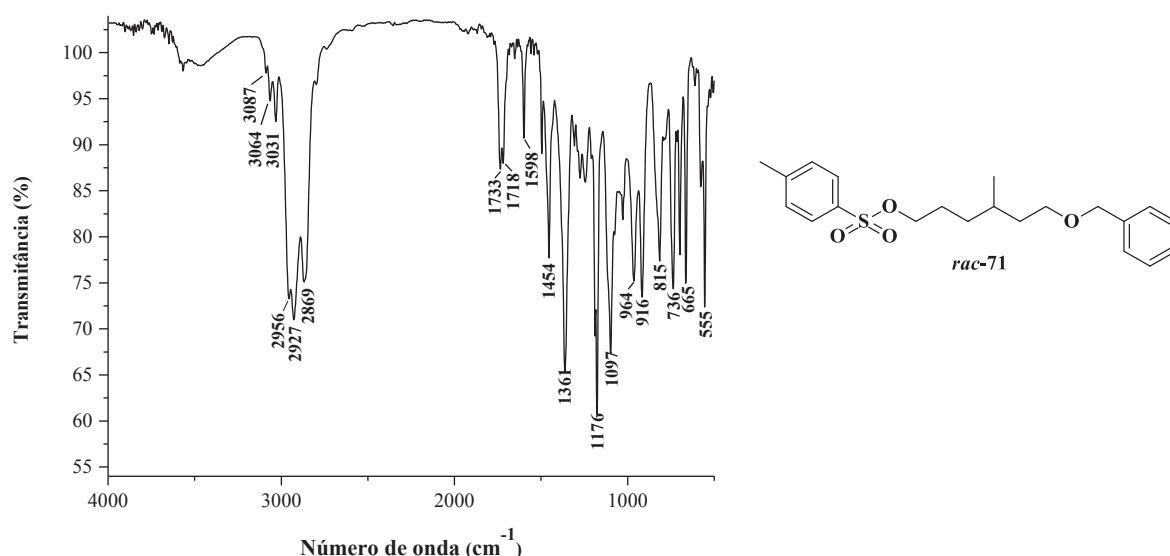
piridínio (Esquema 12) (KATTNIG e ALBERT, 2004; CLAYDEN, GREEVES e WARREN, 2012).

**Esquema 12:** Mecanismo proposto para a formação do tosilato *rac*-71



Dentre as análises realizadas para a caracterização do tosilato *rac*-71, a presença do grupamento tosila no espectro de infravermelho foi observada pelas bandas intensas referentes à vibração assimétrica e simétrica do estiramento da ligação S=O em 1361 e 1176  $\text{cm}^{-1}$ . Também se visualizou as bandas características das ligações C-H do anel aromático entre 3031 e 3087  $\text{cm}^{-1}$  e os sinais referentes aos dobramentos da ligação S-O-C na região entre 736 e 1097  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 17).

**Figura 17:** Espectro na região do infravermelho do composto *rac-71*

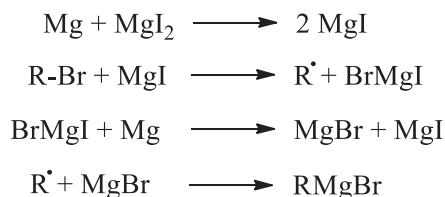


No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se principalmente os sinais em  $\delta_C$  144,58, 138,55, 129,76, 127,83 e 21,56 referentes aos carbonos do grupo toсила.

Para as reações de acoplamento carbono  $sp^3$ - carbono  $sp^3$ , o reagente de Grignard foi gerado a partir da adição do 1-bromo-2-metilpropano (**72**) em THF anidro ao magnésio metálico previamente ativado com iodo, à temperatura ambiente (ECKERT, 1987). Dentre os diversos métodos descritos para a “ativação” do magnésio, optou-se por realizar a remoção da camada de óxidos de magnésio da superfície com a utilização de uma solução de ácido nítrico e realizar a maceração das lascas de magnésio até obter aparência metálica antes de dar início à reação.

Dentre os reagentes de iodo utilizados para a ativação do magnésio, o reagente de Gilman (iodobenzeno) foi empregado como catalisador para reações em larga escala (GILMAN e KIRBY, 1935). Porém, a adição direta de uma pequena quantidade de iodo no início da preparação do reagente de Grignard é frequentemente suficiente para promover o início da reação. Considerando a formação do reagente de Grignard a partir de um brometo de alquila (R-Br) o mecanismo proposto para a formação envolve inicialmente a formação de iodeto de magnésio (I) que atua como um reagente ativo para a formação do reagente de Grignard. O iodeto de magnésio (I) é mais reativo e solúvel quando comparado ao magnésio metálico, e ao ser regenerado durante a reação, este atua como um catalisador (Esquema 13) (SILVERMAN e RAKITA, 1996).

**Esquema 13:** Mecanismo proposto para a ativação do magnésio com iodo.

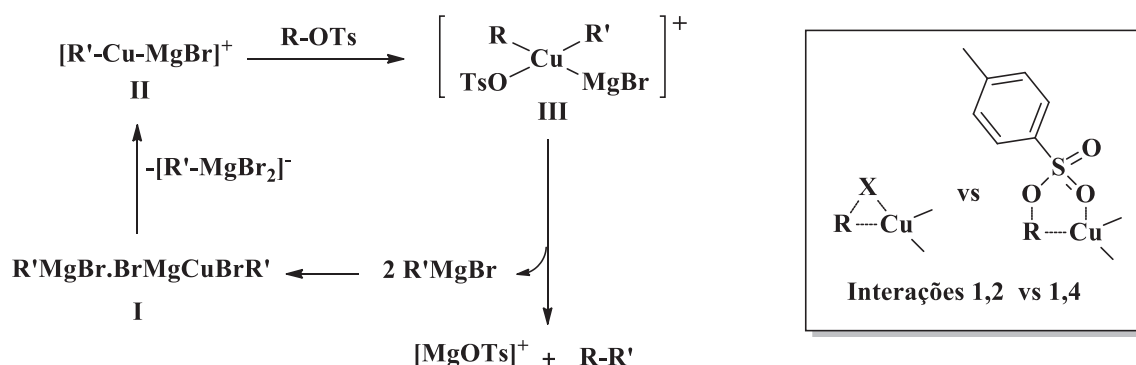


Então, o reagente de Grignard formado a partir do brometo comercial **72** foi adicionado ao tosilato *rac*-**71**, na presença de tetraclorocuprato de dilítio ( $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ ), obtendo-se assim o composto *rac*-**72**, com rendimento de 91 %. O tetraclorocuprato de dilítio ( $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ ), conhecido como catalisador de Kochi, é considerado superior aos demais utilizados para acoplamentos cruzados, tais como iodeto de cobre (I). Suas primeiras aplicações ocorreram em reações de acoplamento organometálico com iodetos e brometos de alquila, levando aos produtos de interesse com rendimentos que variaram de 45 a 78 % (TAMURA e KOCHI, 1971). Porém, quando empregado no acoplamento organometálico com tosilatos atuantes como grupo de saída observou-se melhoras significativas nos rendimentos (FOUQUET e SCHLOSSER, 1974).

O mecanismo envolvendo o reagente de Grignard ainda não foi completamente elucidado, o que se sabe é que na presença deste catalisador, observa-se uma transmetalização, do magnésio do reagente de Grignard por cobre, permitindo assim a formação de espécies de cobre (I), como I e II, sendo os organocupratos formados mais reativos frente ao acoplamento com tosilatos (SMITH e MARCH, 2007). Outro argumento está relacionado à possibilidade de presença de impurezas no uso direto do iodeto de cobre (I), que poderia levar a reações radicalares. Desta forma, ao utilizar o catalisador de Kochi, a espécie de cobre (I) somente será liberada *in situ* (SCHLOSSER e BOSSERT, 1991).

Considerando o uso de tosilatos para o acoplamento, Fouquet e Schlosser propuseram que cupratos adquirem uma coordenação tetragonal estável, formando assim espécies associadas como o complexo **I**, quando há um excesso de organometálicos. A partir do complexo **I** observa-se a dissociação do organocuprato **II** que na presença do tosilato leva a formação do intermediário **III**. A melhora no rendimento da reação utilizando-se tosilatos está relacionada com a formação de interações do tipo -1,4, durante a inserção do organocuprato **II**, que estabilizam o complexo **III**, gerado para a formação da ligação carbono-carbono (Esquema 14) (FOUQUET e SCHLOSSER, 1974).

**Esquema 14:** Mecanismo proposto para o acoplamento do reagente de Grignard com tosilatos



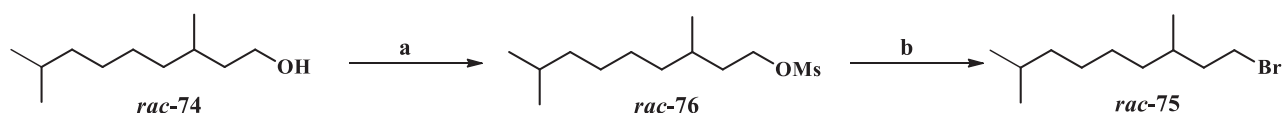
A síntese do éter *rac*-**73**, foi confirmada pela análise de seu espectro de massas, no qual pode-se observar o íon molecular com  $m/z$  262 e os principais fragmentos que evidenciam a formação do produto de acoplamento, tais como  $m/z$  171, resultante da perda do íon tropílio com  $m/z$  91, e os fragmentos com  $m/z$  43 e  $m/z$  57 resultantes da perda da isopropila e isobutílica do final da cadeia carbônica. Os sinais em  $\delta_H$  0,85 e 0,86 no espectro de RMN de  $^1H$  referentes aos hidrogênios metílicos terminais corroboram com a inserção da cadeia carbônica inserida no acoplamento C-C, proveniente do brometo **72**.

Em continuidade a rota sintética proposta, o produto de acoplamento *rac*-**73** foi desprotegido a partir da hidrogenólise catalisada por paládio suportado em carbono, realizada em etanol, fornecendo o álcool *rac*-**74** em 93 % de rendimento (HEATHCOCK e RATCLIFFE, 1971; HARTUNG e SIMONOFF, 2004). A formação do composto de interesse foi caracterizada via análise de espectros de massas e RMN. No espectro de massas não foi observado o íon molecular de  $m/z$  172, mas os fragmentos  $[M-1]$  de  $m/z$  171,  $[M-18]$  de  $m/z$  154 e principalmente a ausência do fragmento  $m/z$  91 referente ao íon tropílio presente no composto protegido *rac*-**73**, evidenciam a formação do composto desejado (*rac*-**74**). No espectro de infravermelho observa-se uma banda larga de estiramento O-H em  $3327\text{ cm}^{-1}$  que caracteriza a saída do grupo de proteção. Nos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  observou-se o desaparecimento dos sinais característicos do grupo protetor benzila.

Há uma enorme diversidade de procedimentos para a conversão de álcoois alifáticos em haletos de alquila (BOHLMANN, 1991). Na proposta sintética, foram testadas diversas metodologias para a obtenção do brometo *rac*-**75**, tais como reação de Appel (APPEL, 1975), bromação com ácido bromídrico em tolueno sob refluxo e utilizando tribrometo de fósforo

(PBr<sub>3</sub>) (CAREY e SUNDBERG, 2002). Todas as metodologias testadas para a bromação direta do álcool *rac*-74 não forneceram rendimentos satisfatórios, desta forma optou-se por utilizar uma segunda estratégia, a partir da reação do álcool *rac*-74 com cloreto de mesila em diclorometano, utilizando piridina como base e DMAP como catalisador nucleofílico (ZARBIN, CRUZ e FERREIRA, 1998). Com a obtenção do mesilato *rac*-77, que possui um bom grupo abandonador, este foi submetido à reação de Finkelstein com brometo de lítio em dimetilformamida (DMF), para a obtenção do brometo *rac*-75, via S<sub>N</sub>2 (Esquema 15) (MORI, 2010; CAHIEZ, et al., 2012).

**Esquema 15:** Rota sintética desenvolvida para a obtenção do composto *rac*-75

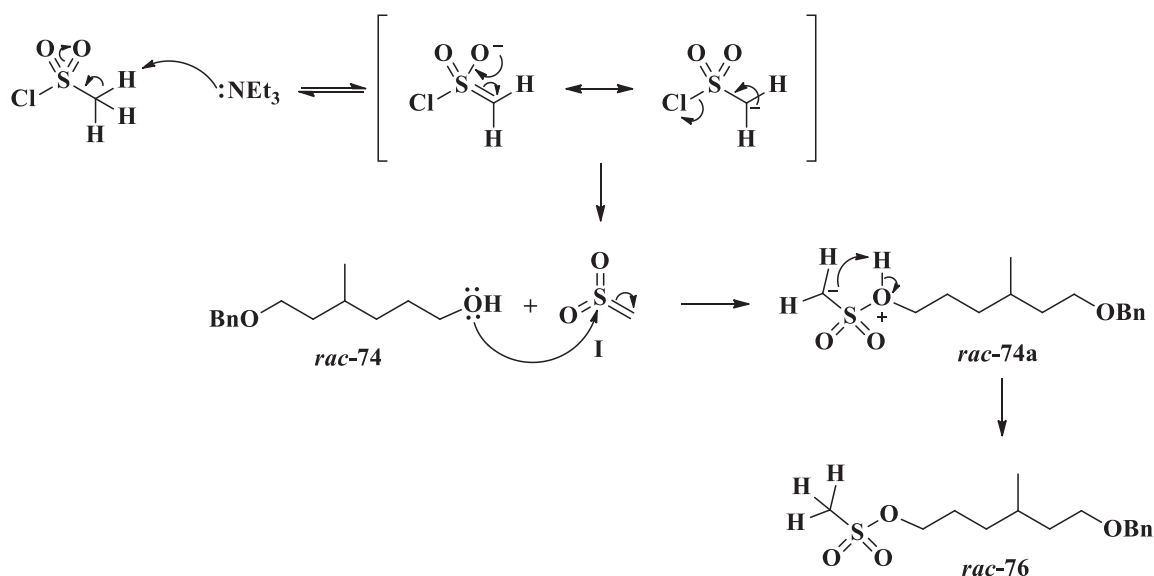


**Condições:** **a)** MsCl, py, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1h, t. a., 12h. (55 %) **b)** LiBr, DMF, refluxo, 2 h. (47 %).

A formação do mesilato *rac*-76 inicia-se pela abstração do próton realizada pela trietilamina eliminando o íon cloreto e formando uma espécie chamada sulfeno (**I**). Esta primeira etapa da reação ocorre pelo mecanismo de eliminação unimolecular via base conjugada (E<sub>1</sub>cb). Em seguida há o ataque nucleofílico do álcool *rac*-74 ao enxofre da espécie denominada como sulfeno (**I**), levando à formação do carbânion *rac*-74a. A partir da transferência de próton na espécie formada (*rac*-74a) têm-se a formação do mesilato *rac*-76 desejado (Esquema 16) (CLAYDEN, GREEVES e WARREN, 2012).



**Esquema 16:** Mecanismo proposto para a formação do mesilato *rac*-76



O mesilato *rac*-76 foi obtido em 55 % de rendimento e foi caracterizado pelo espectro de massas obtido e principalmente pelo sinal em  $\delta_H$  2,93 no espectro de RMN de  $^1H$ , referente à metila. Na sequência, na síntese do brometo *rac*-75 partindo-se do mesilato *rac*-76, observou-se a formação do respectivo cloreto, possivelmente pela presença de cloreto de lítio no brometo de lítio.

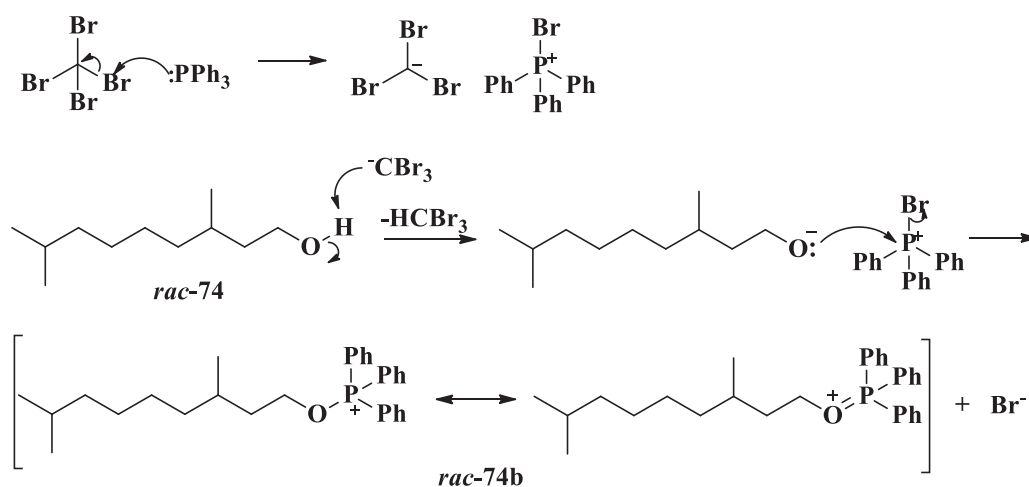
Desta forma, decidimos nos concentrar nas reações de bromação diretamente a partir do álcool *rac*-74, uma vez que, durante a formação do reagente de Grignard (para posterior acoplamento com o bloco B), poderia haver a formação de produto proveniente da reação de Wurtz entre o reagente de Grignard do brometo *rac*-75 com o respectivo cloreto formado (WANG, 2010). Dentre as reações previamente estudadas, a reação de Appel apresentou o melhor desempenho, que então foi melhorado com o monitoramento via cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) e o aprimoramento da etapa de purificação, alcançando 98 % de rendimento na formação do brometo *rac*-75 (BAUGHMAN, SWOREN e WAGENER, 2004).

A reação de Appel é muito usada para a conversão de álcoois em brometos principalmente pelas condições mais brandas que são empregadas. O mecanismo de reação está dividido em duas etapas, a primeira pela ativação da trifenilfosfina pelo tetrabrometo de carbono e o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio da hidroxila do álcool *rac*-74 ao fósforo, formando o intermediário **74b**, denominado de fosfinóxido, com a liberação de um íon brometo. Assim, o grupo hidroxila foi transformado em uma espécie que atua como bom grupo

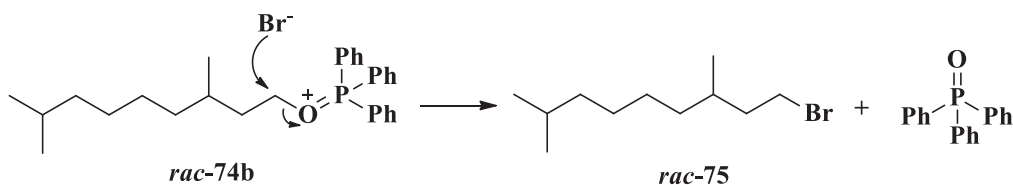
de saída, favorecendo a segunda etapa da reação, no qual ocorre o ataque nucleofílico do brometo ao fosfinóxido (**74b**), via S<sub>N</sub>2, pelo lado oposto, formando-se o respectivo brometo *rac*-**75** com a liberação de óxido de trifenilfosfina (Esquema 17) (APPEL, 1975; JONES, et al., 1978; SLAGLE, HUANG e FRANZUS, 1981).

**Esquema 17:** Mecanismo da reação de Appel para obtenção do brometo *rac*-**75**

1. Ativação da trifenilfosfina - formação do intermediário **74b**



2. Decomposição do intermediário **74b**

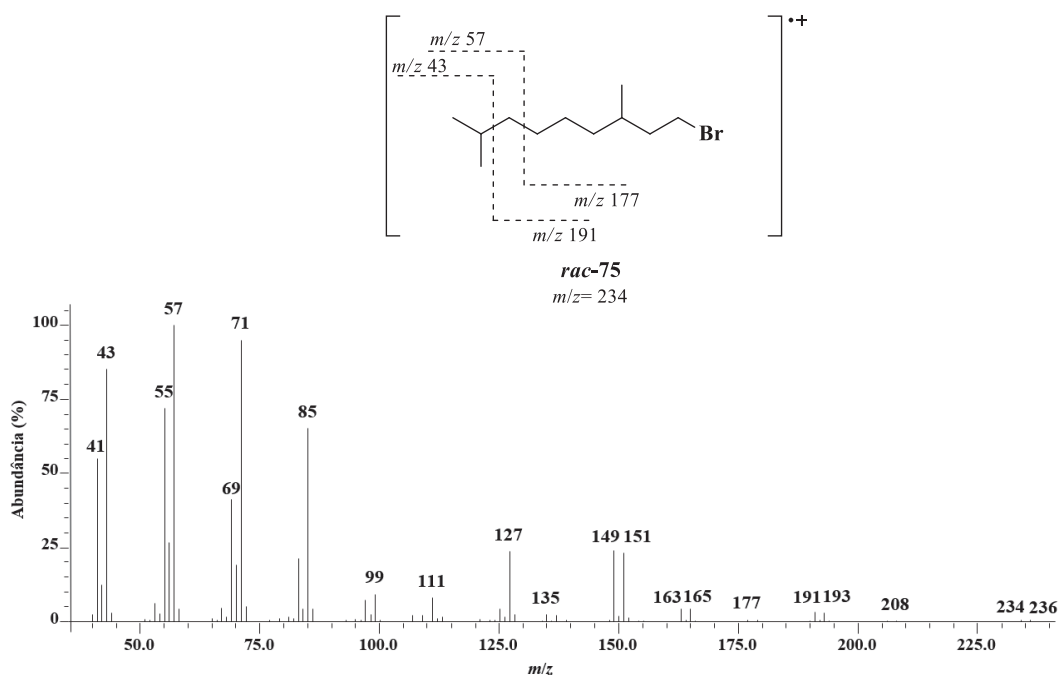


O aprimoramento em relação à etapa de purificação se refere à remoção do diclorometano via evaporador rotativo seguida da aplicação direta do bruto de reação à coluna cromatográfica e eluição com hexano, restando assim o óxido de trifenilfosfina. O bromofórmio, também subproduto da reação, elui juntamente com o brometo *rac*-**75** e com o tetrabrometo de carbono residual. Estes compostos foram separados por meio de destilação fracionada realizada em aparato *Kugelrohr*, levando a obtenção do brometo em 98 % de pureza, determinado por cromatografia em fase gasosa.

A caracterização do composto *rac*-**75**, que finaliza a rota sintética proposta para a construção do bloco A, foi realizada pela análise do espectro de massas, no qual observou-se dois picos caracterizados como íon molecular, com *m/z* 234 e 236, resultante do isótopo do <sup>81</sup>Br,

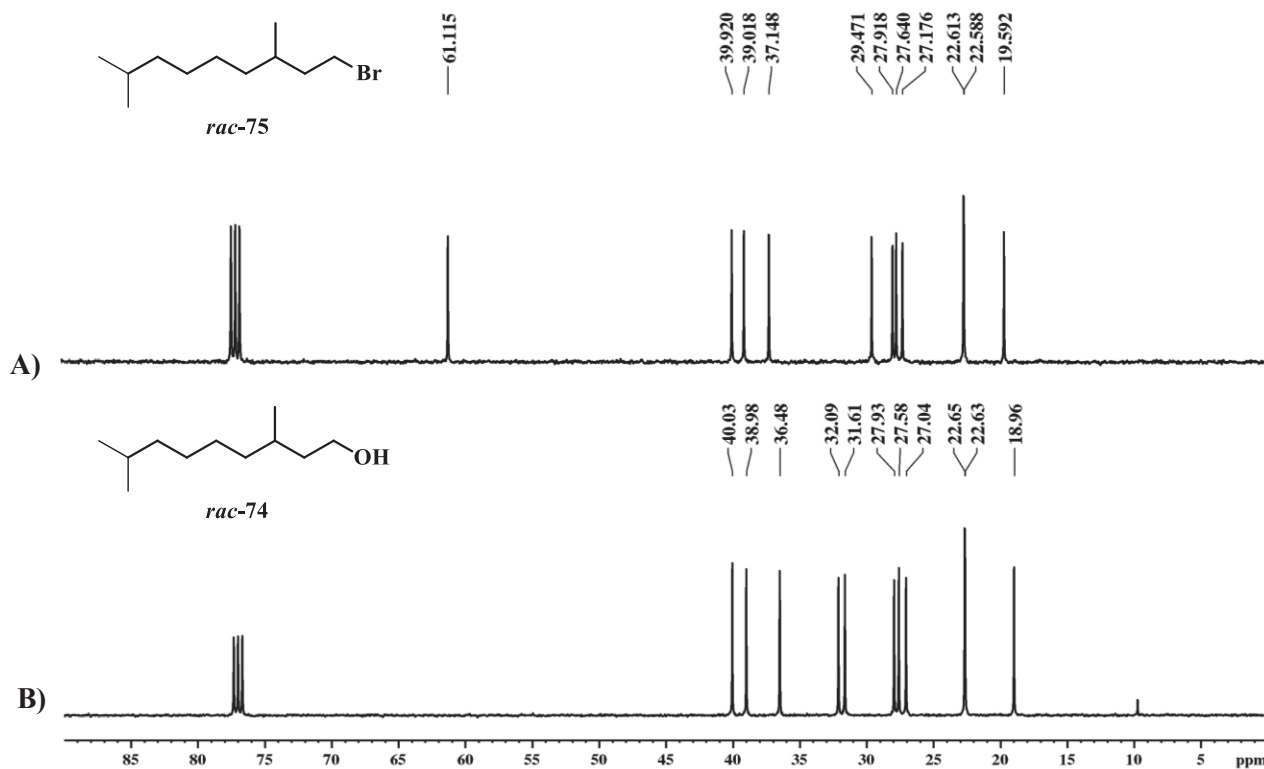
que possui abundância próxima à do  $^{79}\text{Br}$ , contribuindo assim com intensidade próxima à população do íon molecular. Também são observados fragmentos que corroboram com a formação do brometo (Figura 18).

**Figura 18:** Espectro de massas do brometo *rac*-75



Comparando os espectros obtidos na região do infravermelho do brometo *rac*-75 com do álcool *rac*-74, observou-se principalmente a ausência da banda larga em  $3327\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação O-H do álcool e o sinal em  $649\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C-Br. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do brometo *rac*-75 observou-se principalmente o desaparecimento do sinal em  $\delta_{\text{C}} 61,1$  referente ao carbono carbinólico (C-1) do álcool *rac*-74 e o aparecimento do carbono vizinho ao bromo em  $\delta_{\text{C}} 32,1$ , além da mudança no deslocamento do carbono metínico (C-3) de  $\delta_{\text{C}} 29,5$  para  $\delta_{\text{C}} 31,6$  (Figura 19).

**Figura 19:** Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos A) *rac*-74 e B) *rac*-75



Com a obtenção do brometo *rac*-75 encerra-se a síntese proposta como bloco A, fornecendo o composto desejado para a reação de acoplamento carbono-carbono.

### 3.2 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO B – CAMINHO B1

A rota sintética elaborada para a construção do bloco B, que envolve como etapas chave a separação diastereoisomérica dos anidridos glutáricos (**59**) e a resolução enantiomérica dos dióis (**57**), permite a obtenção de intermediários sintéticos por diferentes caminhos partindo-se do diácido **60** para o acoplamento com o brometo **75** (bloco A) (Esquema 10).

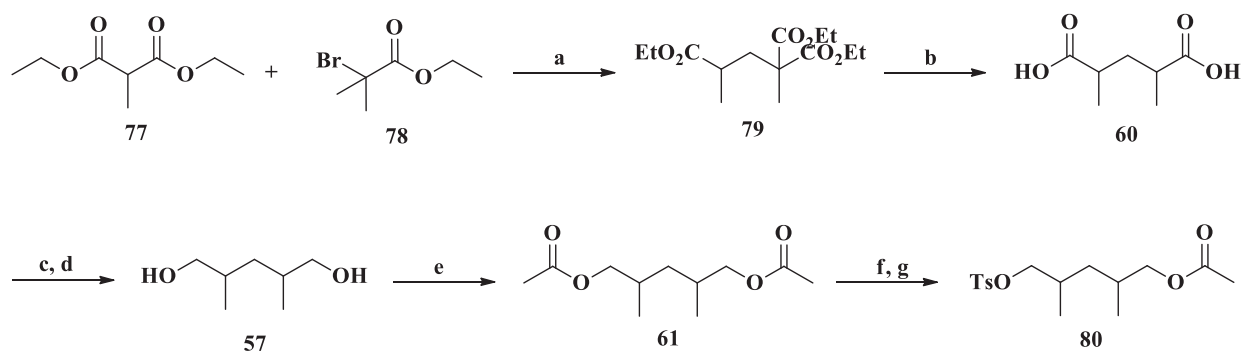
Conforme descrito anteriormente, além do objetivo de desenvolver uma metodologia para a síntese enantiosseletiva do feromônio sexual 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**), é necessário estabelecer uma metodologia de análise capaz de separar os oito estereoisômeros, para assim possibilitar a determinação da configuração absoluta do feromônio natural. Desta forma, optou-se por sintetizar o álcool **A** como uma mistura de todos dos isômeros para a

realização do estudo de resolução cromatográfica, bem como o aprimoramento das condições reacionais da rota sintética proposta.

Assim, o primeiro caminho sintético explorado teve como objetivo a síntese do tosilato **80** como uma mistura de todos seus estereoisômeros, conforme apresentado no Esquema 18. O tosilato **80** seria posteriormente submetido ao acoplamento com o reagente de Grignard do brometo *rac*-**75** (bloco A).

**Esquema 18:** Rota sintética para a preparação do tosilato **80** (Bloco B – Caminho B1).

**Bloco B - Caminho B1**



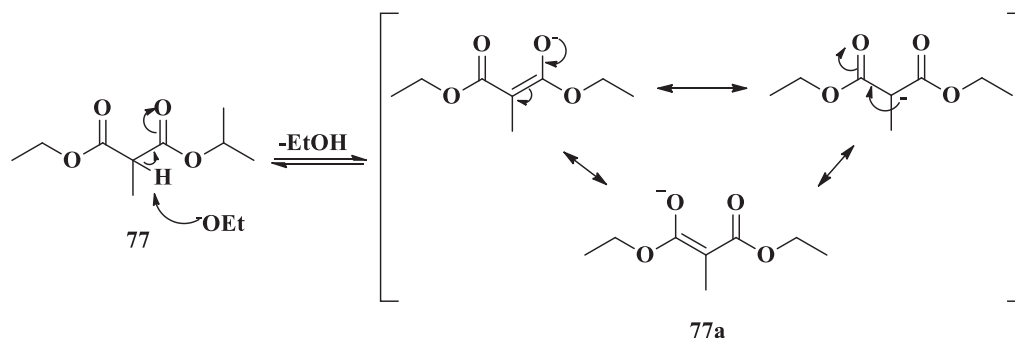
**Condições:** **a)** Na, EtOH, refluxo, 12h. (96%) **b)** NaOH, etilenoglicol, 180°C, 4h (80%) **c)** *p*-TSA, MeOH, refluxo, 18 h (88%) **d)** LiAlH<sub>4</sub>, THF, t. a., 24h (99%) **e)** Ac<sub>2</sub>O, py, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> **f)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, t. a., 4 h **g)** TsCl, py, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. a., 24h. (20% - 3 etapas)

A rota sintética iniciou-se com a preparação do triéster **79**, obtido a partir da reação do dimetilmalonato de dietila (**77**) com 2-metil-2-bromopropionato de etila (**78**) (PAQUETTE e BOULET, 2002; LAUTENS et al., 2002). A adição 1,4 é uma estratégia muito usada para a formação de ligações carbono-carbono a partir de uma adição nucleofílica. O mecanismo de adição de Michael ocorre em 3 etapas, envolvendo inicialmente a abstração de um hidrogênio  $\alpha$  do dimetilmalonato de dietila (doador) (**77**) pela base, levando a formação de um íon enolato (**77a**). A formação do aceitador foi realizada a partir da abstração de um hidrogênio  $\beta$  do reagente **78** com etóxido de sódio, levando a formação de uma ligação  $\pi$  e eliminação do brometo. O enolato **77a** reage então com a espécie formada por meio de um ataque nucleofílico ao carbono  $\beta$  de **78a** formando um intermediário aniônico. Na última etapa da reação ocorre a abstração de um próton do meio reacional pelo intermediário aniônico formado, formando o triéster **79**,

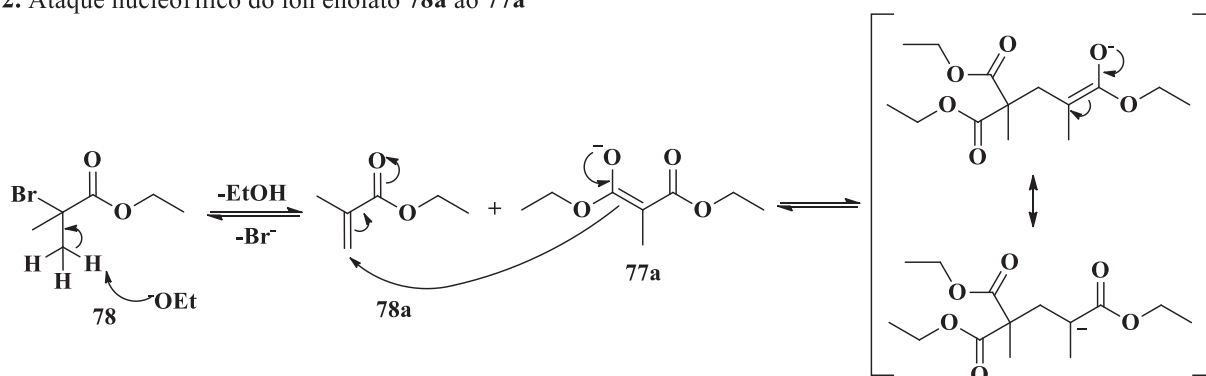
denominado de aduto de Michael (MATTOS e MARZORATI, 1999). Diversos estudos foram realizados e reportados na literatura, confirmando esta proposta mecanística em 3 etapas (Esquema 19) (FINLEY, et al., 1967; MARKISZ e GETTLER, 1969).

**Esquema 19:** Mecanismo da reação de Michael para obtenção do triéster **79**

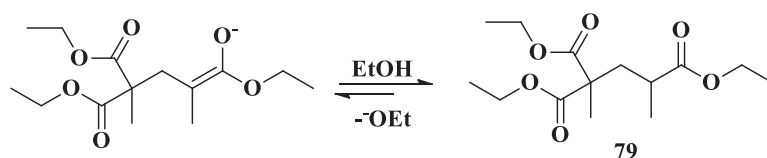
**1. Formação do íon enolato (77a)**



**2. Ataque nucleofílico do íon enolato 78a ao 77a**

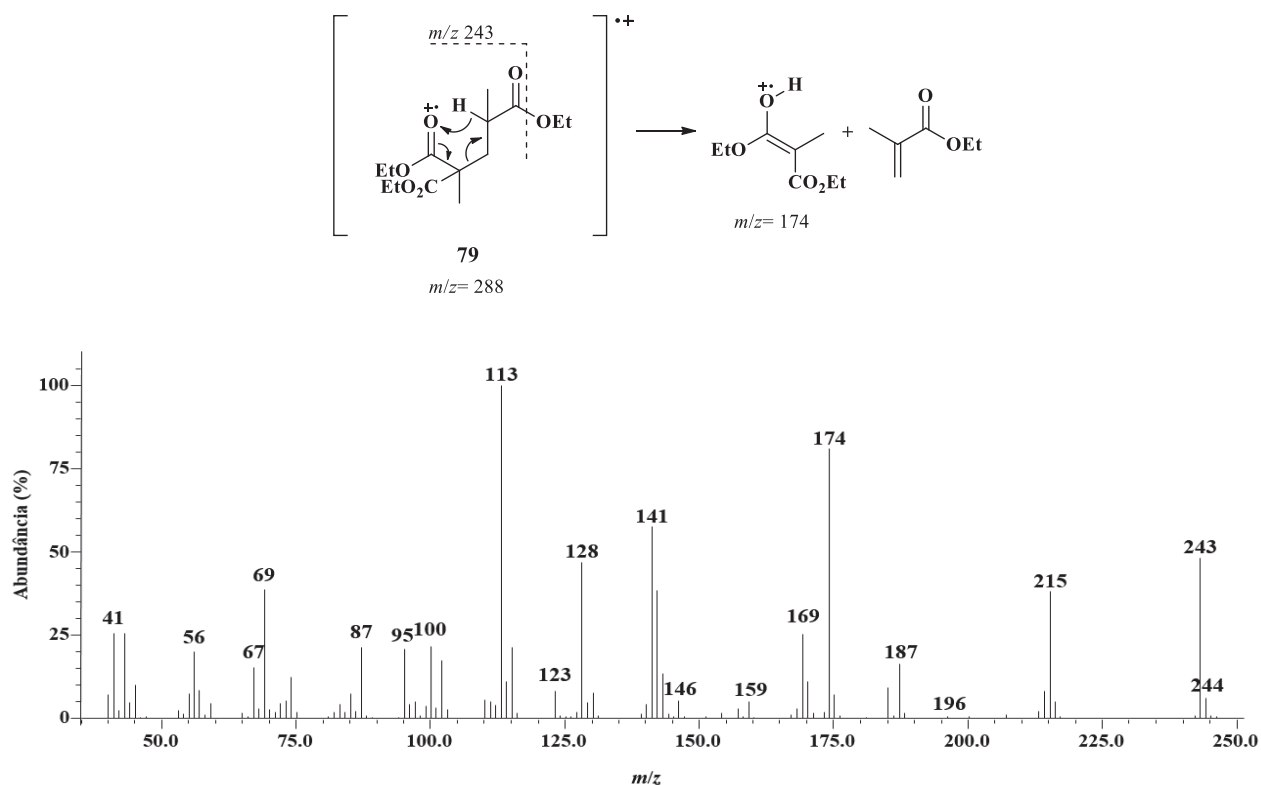


**3. Formação do aduto de Michael 79**



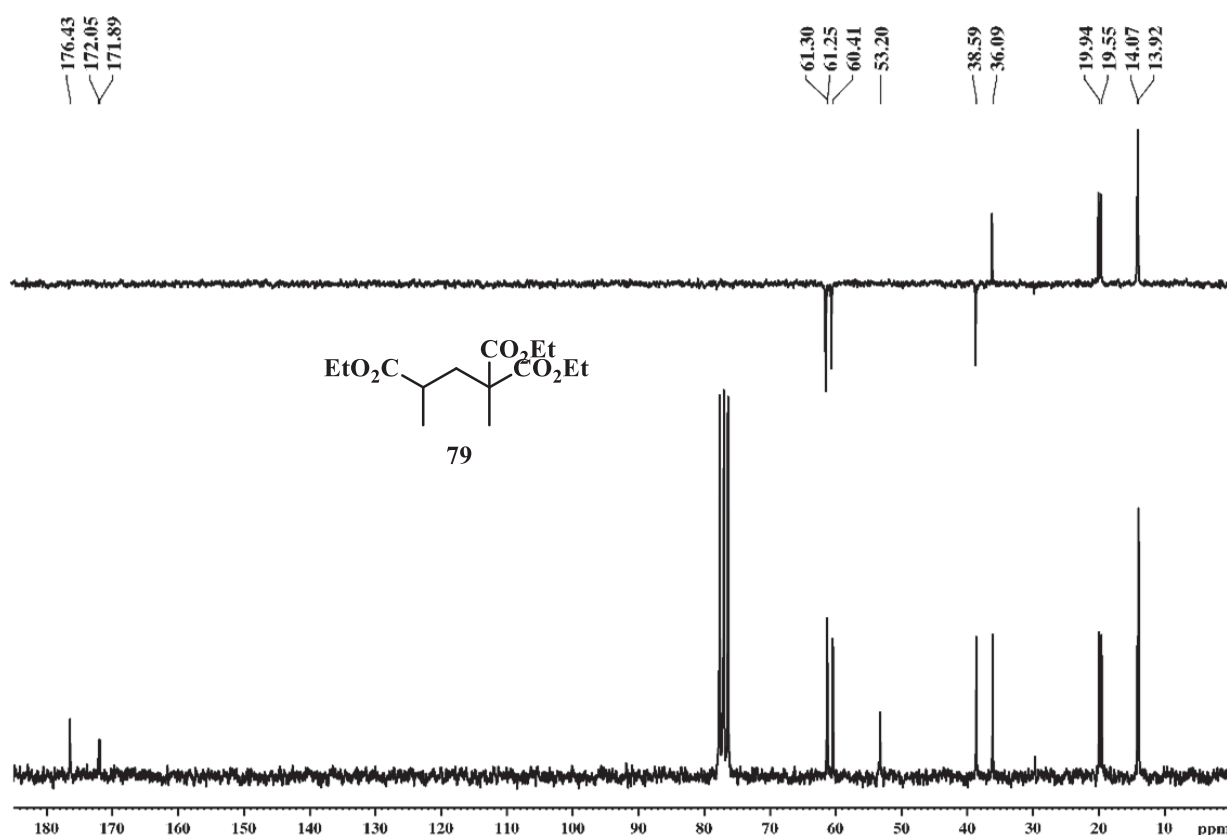
A reação foi repetida diversas vezes, consolidando as condições reacionais descritas no Esquema 18, obtendo-se o composto **79** com rendimentos que variaram de 70 a 96 %. O triéster **79** foi caracterizado pela análise de seu espectro de massas, no qual pode-se observar o íon molecular como  $[M+1]$  com  $m/z$  289. Dentre os fragmentos mais intensos, observou-se um pico com  $m/z$  243 referente a perda de uma etoxila ( $-OCH_2CH_3$ ), e um com  $m/z$  174 referente ao rearranjo de McLafferty comum de compostos carbonílicos (McLAFFERTY e TURECEK, 1993), e o pico base com  $m/z$  113 proveniente da fragmentação em  $-\beta$  (Figura 20).

**Figura 20:** Espectro de massas (70eV) do triéster **79**



No espectro obtido para o triéster (**79**) na região do infravermelho observou-se o sinal referente ao estiramento das carbonilas (C=O) em  $1730\text{ cm}^{-1}$  bem como 3 sinais característicos de “*overtone*” das mesmas em  $3458$ ,  $3560$  e  $3645\text{ cm}^{-1}$ . O triéster **79** também foi caracterizado pelas análises espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se principalmente o sinal em  $\delta_{\text{C}} 53,2$  referente ao carbono quaternário (C-2) ligado aos dois grupos ésteres, e o sinal em  $\delta_{\text{C}} 38,6$  referente ao carbono metilênico (C-3), também são observados os demais carbonos alifáticos e as carbonilas de ésteres entre  $\delta_{\text{C}} 171,9$  e  $\delta_{\text{C}} 176,4$ , caracterizando a formação do produto desejado (Figura 21).

**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do triéster **79**



Em continuidade com a rota sintética, o composto **79** foi submetido as etapas de hidrólise e descarboxilação tanto em meio ácido quanto básico. A hidrólise em meio ácido foi testada primeiramente, utilizando-se ácido clorídrico seguindo a sequência reacional descrita por Paquette e Boulet (PAQUETTE e BOULET, 2002). Nestas condições não foi possível obter o diácido **60** como único produto, observando-o em mistura com o respectivo triácido, resultante apenas da hidrólise do triéster **79**, impossibilitando o uso desta metodologia devido a inviabilidade de separação cromatográfica dos ácidos carboxílicos formados. Este comportamento foi observado a partir da esterificação de uma alíquota do bruto reacional obtido, resultando assim na análise dos ésteres formados por cromatografia em fase gasosa.

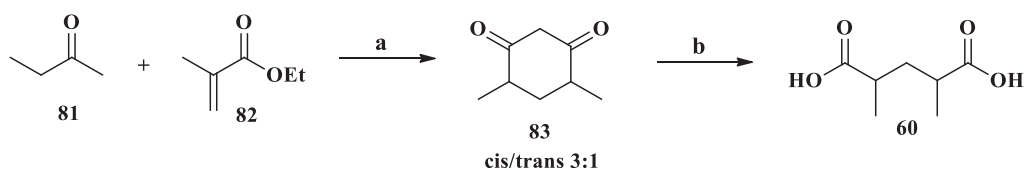
Posteriormente foi utilizada uma metodologia baseada no trabalho desenvolvido por Crouse e Terando (CROUSE e TERANDO, 1989). Foi realizada a hidrólise e descarboxilação em meio básico de NaOH empregando etilenoglicol (P. E.: 197 °C) como solvente na reação, o que favoreceu a descarboxilação devido à alta temperatura de aquecimento permitida pelo uso deste solvente. Porém, há uma desvantagem associada ao uso de etilenoglicol como solvente, a



dificuldade na extração do diácido (**60**) do meio reacional podendo interferir no rendimento da reação.

Em paralelo ao desenvolvimento desta proposta reacional, optou-se por testar outra estratégia que também permitiria a obtenção de intermediários sintéticos com ramificações metílicas nas posições -2 e -4. Esta metodologia envolve a síntese de uma dicetona (**83**), a partir da reação da butan-2-ona (**81**) com metacrilato de etila (**82**), seguida de uma oxidação com periodato de sódio, que forneceria os diácidos (**60**) (Esquema 20) (ISHIKAWA et al., 2001). A utilização desta metodologia permitiria a separação diastereoisomérica por cromatografia em coluna dos isômeros geométricos *cis/trans* da dicetona **83**, mantendo-se a separação enantiomérica como já proposto anteriormente pela catálise enzimática dos dióis **57**, que seriam sintetizados partindo-se dos diácidos *sin*- e *anti*-**60**.

**Esquema 20:** Rota sintética alternativa para a obtenção do diácido **60**



Condições: **a**) t-BuOK, THF, 0°C, t. a. 18h (30%). **b**) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, MeOH, t. a.

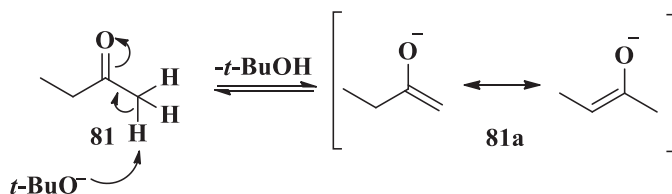
No intuito de testar esta metodologia, a síntese da dicetona (**83**) foi realizada utilizando-se metacrilato de etila (**82**) e não metacrilato de *terc*-butila, utilizado no artigo de referência, devido à disponibilidade dos reagentes no laboratório. À uma solução de butan-2-ona (**81**) em THF à 0°C foi adicionado *terc*-butóxido de potássio com o auxílio de um saco de adição, e então foi adicionado o metacrilato de etila (**82**), fornecendo a dicetona **83** em uma mistura *cis/trans* em proporção 3:1. Neste momento não optamos pela separação dos isômeros sendo que a formação do produto foi evidenciada pela análise de seu espectro de massas, observando o íon molecular com *m/z* 140 e como pico base o fragmento com *m/z* 60, resultante da fragmentação em -β, além das demais fragmentações.

O mecanismo proposto para a formação da dicetona **83** é semelhante ao mecanismo descrito para a síntese do triéster **79**, via adição de Michael. A butan-2-ona (**81**) atua como doador de Michael e o metacrilato (**82**) comoceptor. A reação inicia-se com a abstração de um H<sub>α</sub> da butan-2-ona (**81**) pelo íon *terc*-butóxido, formando o íon enolato **81a** como intermediário, que ataca o metacrilato de etila (**82**) em uma adição do tipo 1,4. Seguida de uma

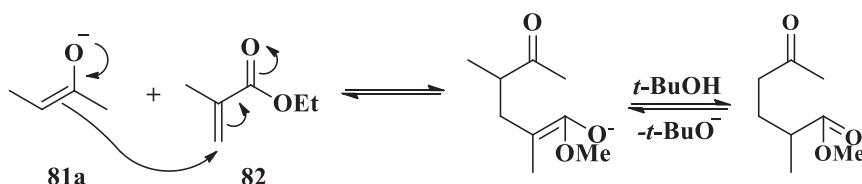
segunda abstração de  $H_\alpha$ , têm-se novamente a formação de um íon enolato que reage intramolecularmente via condensação de Claisen, resultando no fechamento do anel e formando a dicetona **83** (Esquema 21) (ISHIKAWA, et. al., 2001).

**Esquema 21:** Mecanismo proposto para a formação da dicetona **83**

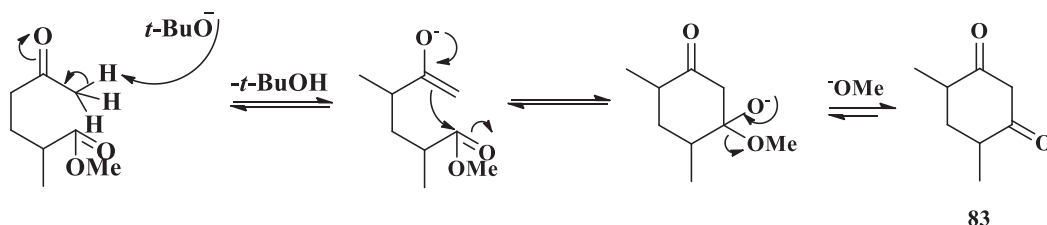
**1. Formação do íon enolato (81a)**



**2. Ataque nucleofílico do íon enolato 81a ao 82**



**3. Formação da dicetona 83**



Dando sequência ao teste desta metodologia sintética, a oxidação da dicetona **83** foi realizada utilizando-se periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ) como agente oxidante, em água e metanol. Esta metodologia de oxidação só é factível devido ao equilíbrio ceto-enólico existente na molécula, assim mesmo que o equilíbrio esteja deslocado para a forma ceto, por ser mais estável, quando estiver na forma enólica, ocorrerá a oxidação do álcool (YADAV, et al., 2013). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e monitorada por CCD, até observar-se o consumo total da dicetona (**83**). Após o tratamento da reação optou-se pela análise via RMN, para caracterização do produto obtido. Mesmo com a repetição da reação e adicionando etapas para o tratamento, não foi possível concluir pelas análises de RMN, se houve a formação do produto desejado. Reações de oxidação deste tipo são difíceis de serem controladas, pois

pode ocorrer a oxidação total do produto, com liberação de CO<sub>2</sub>, obtendo-se apenas um hidrocarboneto.

Mesmo havendo como principal vantagem a diminuição de etapas reacionais e a separação dos pares diastereoisômeros já na primeira etapa de reação, não foi possível observar a formação do diácido (**60**) desejado, o que dificultou o investimento de tempo e reagentes para a otimização desta proposta sintética. Além disso durante o desenvolvimento desta metodologia, continuou-se a trabalhar no aprimoramento das condições reacionais e na extração do diácido **60**, na metodologia apresentada no Esquema 18.

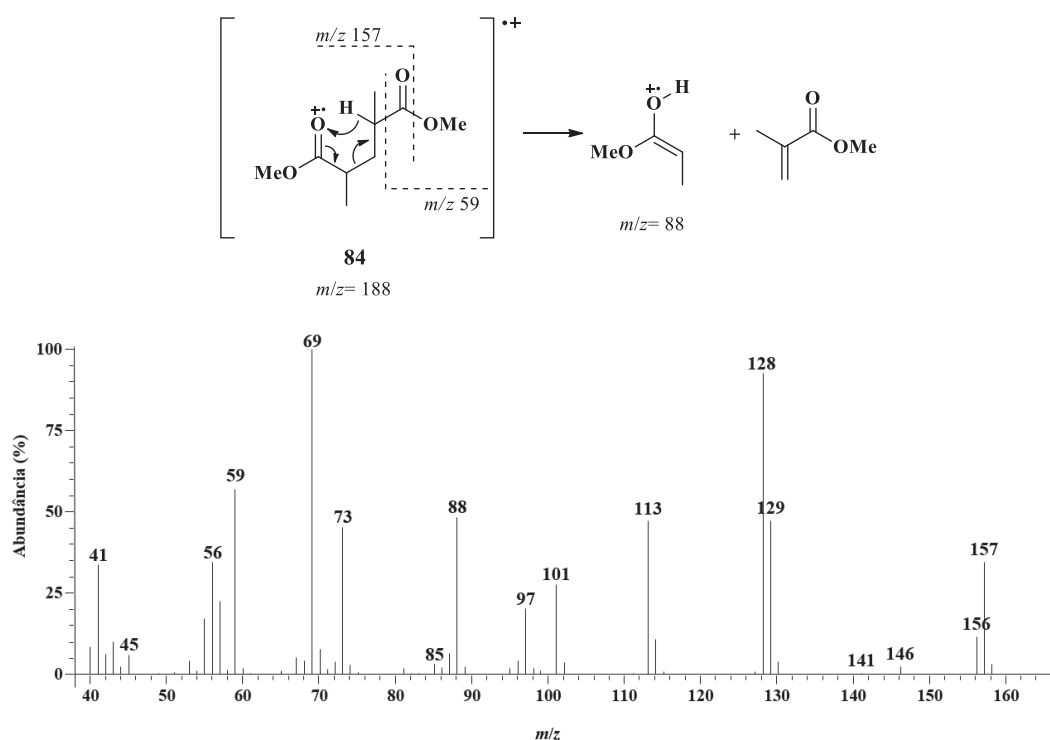
O principal fator para o aumento do rendimento da reação de hidrólise e descarboxilação do triéster **79** foi tornar criteriosa a extração do diácido **60**, de modo que, antes da adição de HCl, adicionou-se água ao meio reacional e realizou-se uma extração com acetato de etila (3 x), permitindo a remoção parcial do etilenoglicol. Em sequência, a fase aquosa foi acidificada com solução de HCl 10% até pH 4 e então foi realizada uma extração exaustiva com acetato de etila (7 x) com posterior lavagem da fase orgânica com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x) e solução saturada de NaCl (2 x). Com este procedimento foi possível alcançar rendimento de 84 % e a caracterização do composto **60** foi realizada via análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. A observação da diferença de deslocamento dos diastereoisômeros *sin*- e *anti*-**60** é mais significativa no espectro de RMN de <sup>13</sup>C. A carboxila apresenta sinal em  $\delta_C$  184,0 e um leve desdobramento de sinais em  $\delta_C$  179,9 e  $\delta_C$  179,8.

Partindo-se do diácido **60** optou-se por testar a redução com hidreto de alumínio e lítio mesmo não sendo o reagente redutor específico para ácidos carboxílicos, muitas vezes esse reagente é suficientemente eficiente para a redução de ácidos para álcoois (NYSTROM e BROWN, 1947). Também foi testada a redução do diácido **60** com boroidreto de sódio na presença de iodo, metodologia comumente utilizada quando se deseja seletividade, ou seja, apenas a redução do grupo ácido, mesmo na presença de grupamentos ésteres e ligações duplas (KANTH e PERIASAMY, 1991). No entanto, com o uso desta metodologia também não tivemos sucesso na redução do diácido **60** para o respectivo diol **57**.

Devido ao insucesso na redução direta do diácido **60** com as metodologias mencionadas optamos pela adição de uma etapa reacional, a partir da esterificação do diácido **60** e então a redução do diéster **84** obtido, que é mais reativo à redução com hidreto de alumínio e lítio. O diéster **84** foi obtido pelas condições reacionais de esterificação de Fischer do diácido (**60**) em metanol sob catálise ácida e este foi caracterizado por análises espectrométricas e espectroscópicas (MUNDY, ELLERD e FAVALORO, 2005).

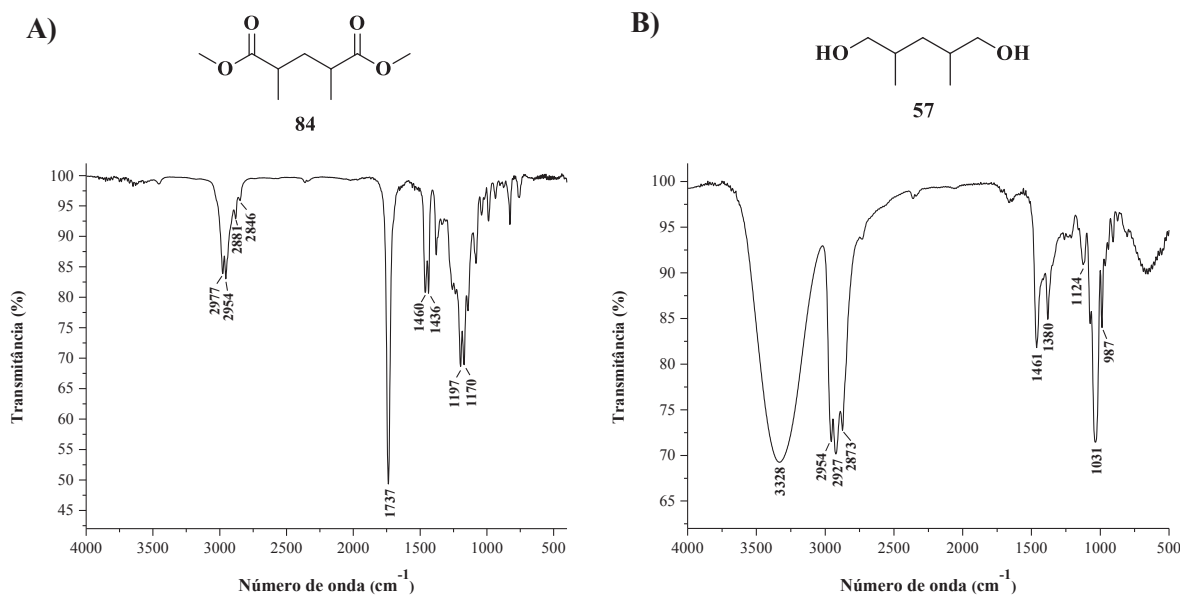
Os espectros de massas obtidos para os diastereoisômeros *sin* e *anti* do diéster **84** são muito similares, apresentando apenas uma pequena variação de intensidade dos fragmentos. Não foi possível detectar o íon molecular de  $m/z$  188, mas pôde-se confirmar a formação do diéster (**84**) por exemplo pelos fragmentos [M-31] com  $m/z$  de 157, resultante da perda de uma metoxila (–OMe), fragmentos referentes ao rearranjo de McLafferty com  $m/z$  88, o íon característico de ésteres metílicos de  $m/z$  59 (Figura 22).

**Figura 22:** Espectro de massas do diéster **84**



Em sequência à alteração na rota sintética elaborada, o diéster metílico (**84**) foi submetido a reação de redução com  $\text{LiAlH}_4$  em THF, sob agitação à temperatura ambiente. Após este período, o diol **57** obtido, foi confirmado por análise via CG-EM. No espectro de massas foi observado o íon  $[M+1]$  com  $m/z$  133, observando-se também fragmentos característicos de álcool primário tais como  $[M-18]$  com  $m/z$  115 e  $m/z$  56,  $m/z$  69,  $m/z$  84 referentes ao crescimento da cadeia. Comparando o espectro obtido para o diol **57** na região do infravermelho com o espectro do diéster **84** observou-se o desaparecimento do sinal referente ao estiramento da ligação ( $\text{C}=\text{O}$ ) em  $1737\text{ cm}^{-1}$ , e o aparecimento da banda característica da ligação O-H em  $3328\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (Figura 23).

**Figura 23:** A) Espectro obtido na região do infravermelho para o diéster **84**, B) Espectro do diol **57**



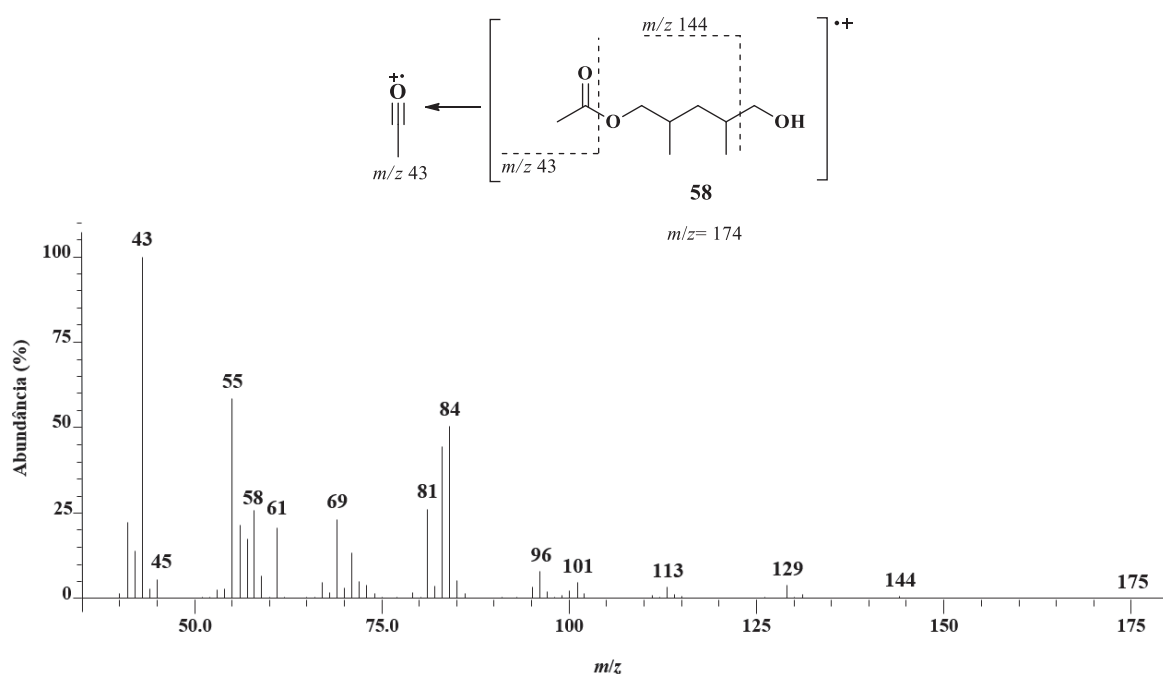
A confirmação da redução do diéster (**84**) também foi realizada pela análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H observou-se o desaparecimento dos simpletos em  $\delta_H$  3,67 e  $\delta_H$  3,68 referentes aos hidrogênios da metoxila presentes no diéster metílico **85**, e o aparecimento dos hidrogênios metilênicos carbinólicos na região entre  $\delta_H$  3,37 e  $\delta_H$  3,53. O mesmo comportamento também foi observado no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, além da ausência dos sinais referentes as carboxilas de ésteres em  $\delta_C$  176,5 e  $\delta_C$  176,7.

Após a obtenção do diol **57**, como uma mistura de todos os estereoisômeros, este foi submetido a reação com anidrido acético em diclorometano na presença de piridina como base auxiliar e DMAP como catalisador nucleofílico, conforme proposto no Esquema 18. Inicialmente, tentamos controlar as condições reacionais, quanto a estequiometria dos reagentes para a obtenção de um derivado monoacetilado (**58**). Porém observou-se uma maior formação do derivado diacetilado (**61**) do que o monoacetilado (**58**), sob todas as condições testadas.

Desta forma, optou-se por testar o a hidrólise do composto diacetilado (**61**), controlando a quantidade de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) adicionado na reação. Esta estratégia foi mais efetiva do que o controle estequiométrico para a monoacetilação do diol **57**. Sendo assim, combinou-se a etapa de hidrólise parcial do composto diacetilado (**61**) com a reação de tosilação, realizando assim a purificação direta do composto de interesse, o tosilato **80** (FUJITA e MORI, 2001; ZARBIN, CRUZ e FERREIRA, 1998).

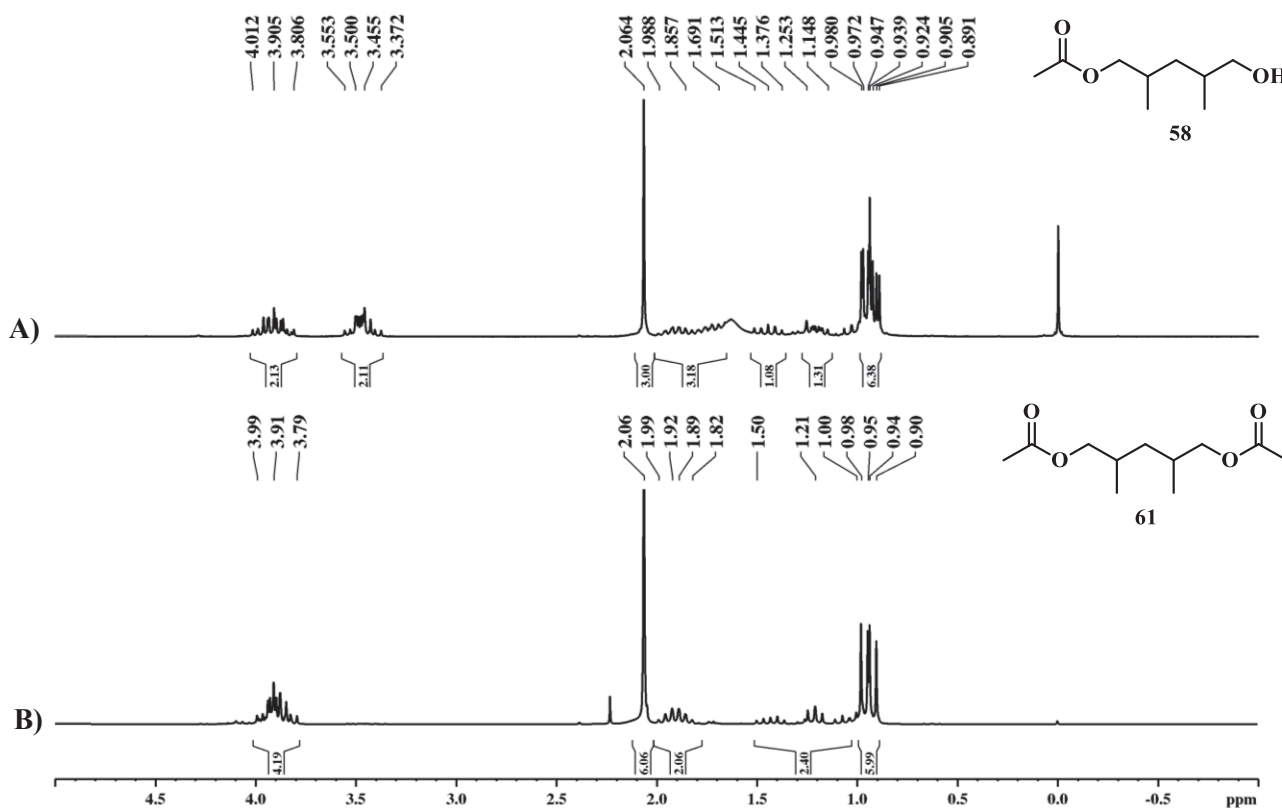
O tosilato **80** e o composto diacetilado **61** residual foram separados por cromatografia em coluna. Nesta purificação também foi possível a obtenção do composto monoacetilado **58** em quantidade suficiente para a sua caracterização por análises espectrométricas e espectroscópicas. No espectro de massas do composto monoacetilado **58** observou-se o íon  $[M+1]$  com  $m/z$  175, além do fragmento  $[M-31]$  com  $m/z$  144, característico da fragmentação de álcoois primários juntamente com a porção éster que possivelmente encontra-se protonada. A porção éster contribuiu para o pico base com  $m/z$  43, resultante da perda de um íon oxônio, por uma clivagem em  $\alpha$  (Figura 24).

**Figura 24:** Espectro de massas do derivado monoacetato **58**



Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do derivado monoacetilado **58** observou-se o simpleto referente aos hidrogênios metílicos da acetila em  $\delta_{\text{H}}$  2,06, bem como dois grupos de hidrogênios metilênicos diasterotópicos, sendo um deles localizado entre  $\delta_{\text{H}}$  3,37 - 3,65 e o segundo multiplete entre  $\delta_{\text{H}}$  3,81 - 4,01. Comparando com o RMN de  $^1\text{H}$  do diacetato **61**, os quatros hidrogênios metilênicos diasterotópicos estão localizados em apenas um intervalo de deslocamento, entre  $\delta_{\text{H}}$  3,79 - 3,99, pois ambos estão ligados ao grupo éster. Os demais sinais são semelhantes ao observado para o monoacetato **58** (Figura 25).

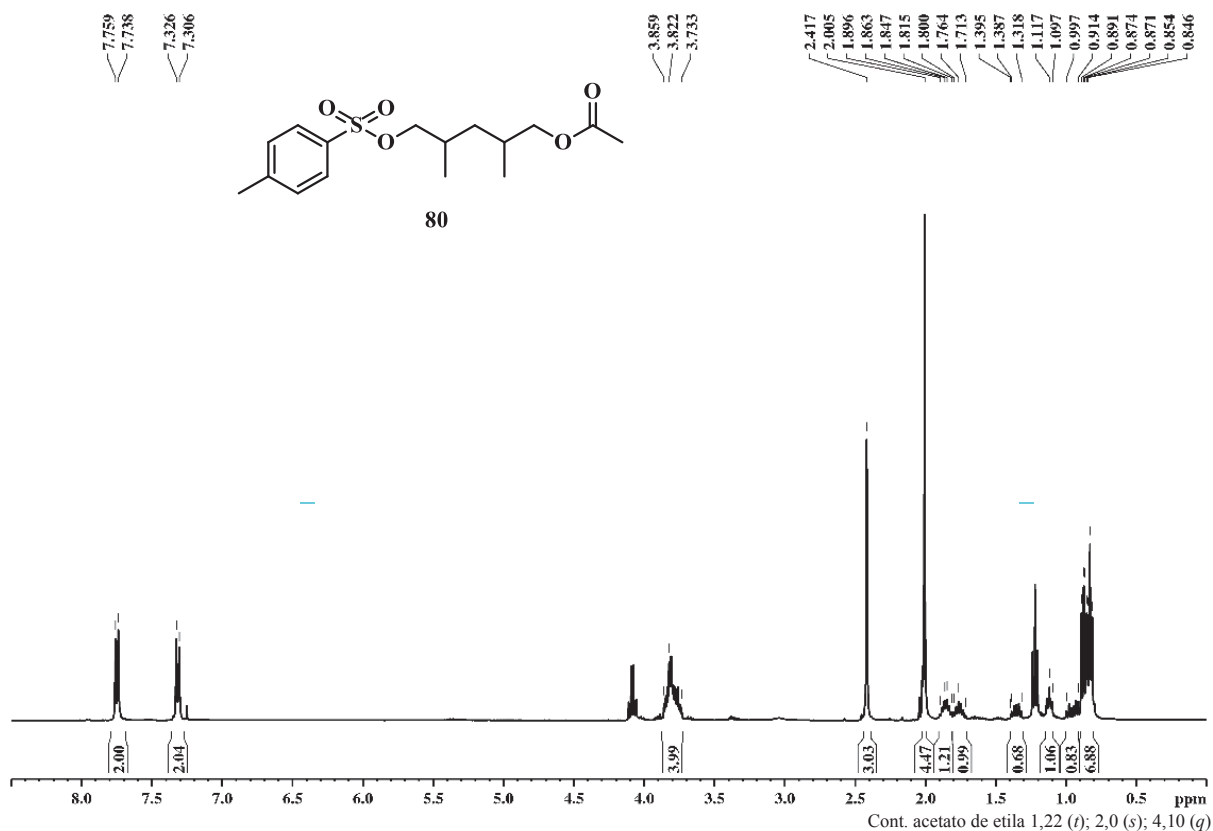
**Figura 25:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos, **A)** monoacetilado (**58**), **B)** diacetilado (**61**)



No espectro obtido na região do infravermelho para os compostos **58** e **61** têm-se apenas como diferença a presença de uma banda larga de estiramento O-H em  $3427\text{ cm}^{-1}$  para o derivado monoacetado **58**.

Considerando as etapas sintéticas realizadas em sequência, acetilação, hidrólise e tosilação, o tosilato **80** foi obtido em 20 % de rendimento. No espectro de massas do tosilato (**80**) não foi possível detectar o íon molecular de  $m/z$  328, devido sua instabilidade, detectando como principais fragmentos os picos com  $m/z$  155, o íon tropílio de  $m/z$  91 e o fragmento com  $m/z$  81, característicos do grupamento tosila. Com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi possível confirmar a formação do tosilato **80** principalmente pela presença dos dupletos referentes aos hidrogênios aromáticos em  $\delta_{\text{H}}$  7,32 com e  $\delta_{\text{H}}$  7,75, o simpleto referente aos hidrogênios metílicos ligados ao anel aromático em  $\delta_{\text{H}}$  2,42 e a mudança no deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos entre  $\delta_{\text{H}}$  3,73- 3,86 (Figura 26).

**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do tosilato **80**



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também foi observada a duplicação de alguns sinais devido à presença dos diastereoisômeros *sin*- e *anti*-**80** como por exemplo os carbonos metilênicos localizados em  $\delta_{\text{C}}$  74,6 e  $\delta_{\text{C}}$  75,3 vizinhos ao grupo tosilato e em  $\delta_{\text{C}}$  68,7 e  $\delta_{\text{C}}$  69,4 vizinhos à função éster, bem como os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  36,2 e  $\delta_{\text{C}}$  36,8 referentes aos carbonos metilênicos localizados entre as metilas das posições-2 e -4. Têm-se também os sinais referentes ao grupo tosilato, os carbonos aromáticos entre  $\delta_{\text{C}}$  127,8 e  $\delta_{\text{C}}$  144,7. Entre os demais carbonos alifáticos, a análise de DEPT auxiliou na identificação dos carbonos quanto ao seu grau de substituição.

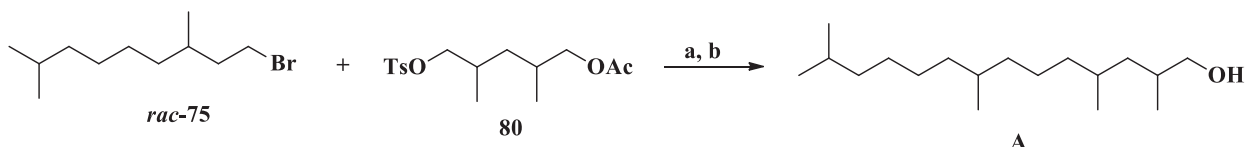
Com a obtenção do tosilato **80** encerra-se a síntese proposta como bloco B – caminho B1.



### 3.3 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE OS BLOCOS A E B

Tendo em mãos os dois compostos propostos, o brometo *rac*-**75** (bloco A - Esquema 10) e o tosilato **80** (bloco B- caminho B1 - Esquema 18), estes foram submetidos à um acoplamento cruzado, para a formação de uma ligação carbono-carbono, via reagente de Grignard do brometo *rac*-**75** (Esquema 22).

**Esquema 22:** Proposta sintética para obtenção do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetracan-1-ol (**A**).



**Condições:** a) 1. Mg, *rac*-**75**, THF, t. a. 2. CuI, THF, -78°C, t. a. b) AcCl, MeOH, 0°C.

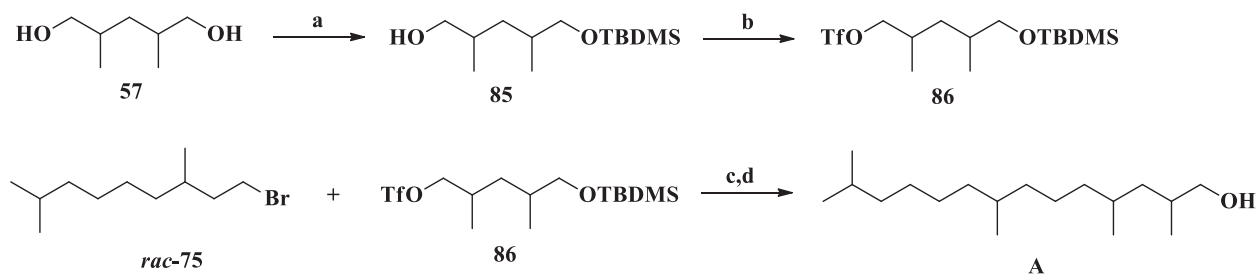
A formação do reagente de Grignard de um brometo como o *rac*-**75** não é trivial, pois quanto maior o número de carbonos e ramificações metílicas presente no brometo de interesse, maior é a dificuldade para a formação do seu reagente de Grignard, devido à uma diminuição na reatividade (SILVERMAN e RAKITA, 1996). Desta forma, deve-se garantir diversos cuidados experimentais tais como: alta pureza do haleto aliada à pré-secagem, passando-o por uma coluna de sílica e/ou sulfato de sódio, além de atmosfera anidra, sem presença de água e oxigênio. Outros fatores como concentração, velocidade de adição e temperatura também influenciam diretamente na formação do reagente. O balanço de todos esses fatores leva ao sucesso na geração do reagente de Grignard.

Em relação à reação do brometo *rac*-**75** com magnésio metálico previamente ativado, observou-se uma demora muito grande para o início da reação aliada com uma grande formação do dímero (“*homocoupling*”) nas primeiras tentativas. Somente após alcançar uma alta pureza do brometo (*rac*-**75**) de 98%, determinada por cromatografia em fase gasosa, e com o acompanhamento da formação do reagente por CG-DIC durante a adição do brometo foi possível observar uma predominância do reagente de Grignard e apenas uma pequena formação do dímero. Somente após esta observação, o reagente de Grignard foi adicionado à solução do tosilato **80** em THF, na presença de iodeto de cobre I. Mesmo sabendo-se do sucesso do uso do catalisador de Kochi (Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>), anteriormente utilizado, optou-se por utilizar o sal de cobre(I), uma vez que este estava sendo empregado com sucesso em outras reações de acoplamento com reagente de Grignard pelo grupo de pesquisa, evitando o gasto de tempo para a preparação do

catalisador. No entanto, as condições reacionais utilizadas não levaram a obtenção do composto desejado, observou-se apenas a formação do dímero proveniente da reação de Wurtz entre as espécies de Grignard na presença do catalisador de cobre, recuperando-se todo o tosilato **80**.

Com base nestes resultados, pôde-se concluir que nesta reação, não houve dificuldade para a formação do reagente de Grignard, que foi resolvida com a extensa purificação do brometo (*rac*-**75**), mas sim na etapa posterior, no acoplamento entre as espécies. Assim, optou-se pela substituição do grupo de saída de tosilato para triflato, que tem se mostrado superior e mais eficiente nas reações de acoplamento cruzado (KOTSUKI, KADOTA e OCHI, 1990; WANG e ZHANG, 2008). Uma vez que seria necessária novamente a síntese do composto monoacetilado **58** para posterior síntese do triflato, optamos por substituir a função acetato, atuante como grupo protetor devido à dificuldade encontrada para a obtenção do derivado monoacetilado **58**. Na nova proposta sintética, apresentada no Esquema 23, optou-se por uma monoproteção do diol **57** com cloreto de terc-butildimetilsilano (TBDMSCl) fornecendo o composto **85**, seguida da reação com anidrido trifílico para a síntese do triflato **86**.

**Esquema 23:** Nova proposta para a obtenção do álcool 2,4,8,13-tetrametiltetracan-1-ol (**A**).



**Condições:** a) TBDMSCl, NaH, THF, t. a., 1 h, (45%) b) Tf<sub>2</sub>O, py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -10°C, 2 h. c) 1. Mg, *rac*-**75**, THF, t. a. 2. CuI, **86**, éter, -78°C, 1 h, 0°C, 4 h. d) AcCl, MeOH, 0°C (15 %, 2 etapas)

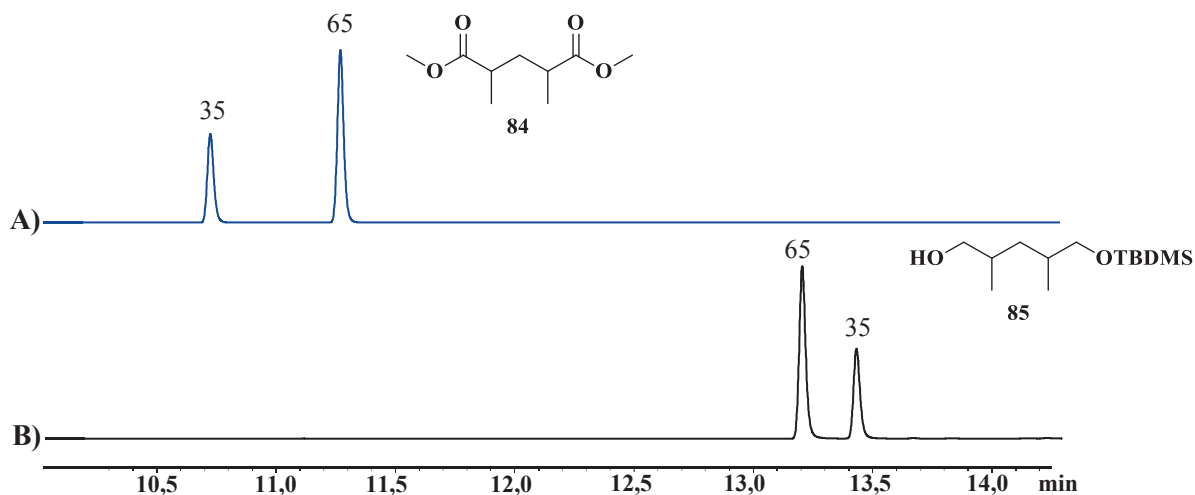
A monoproteção do diol **57** com cloreto de terc-butildimetilsilano (TBDMSCl) foi realizada na presença de hidreto de sódio em THF à temperatura ambiente. Esta metodologia foi empregada devido à facilidade no controle da monoproteção, principalmente por tratar-se de um diol simétrico. A utilização de apenas um equivalente de hidreto de sódio leva à formação de um sal monossódico do diol (**57**), gerando um precipitado volumoso. Com a adição do TBMSCl, mesmo que uma pequena porção do alcóxido esteja solúvel, este reagirá com o agente silante adicionado. Como sempre haverá uma parcela do alcóxido solúvel, a velocidade da

reação entre o alcóxido com o TBDMSCl adicionado é mais rápida do que a transferência de próton entre o sal do alcóxido e o composto monoprottegido (**85**) formado, diminuindo a formação do derivado diprottegido (McDOUGAL, et al., 1986).

Após purificação, o composto **85** foi obtido em 45 % de rendimento e o diol **57** remanescente foi recuperado, observando-se apenas uma pequena quantidade do derivado diprottegido. O derivado monoprottegido (**85**) foi caracterizado pelas análises dos espectros de massas, de infravermelho e RMN. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou-se a inserção do grupo protetor pela presença dos sinais de hidrogênios metílicos em  $\delta_{\text{H}}$  0,02 e  $\delta_{\text{H}}$  0,87. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os carbonos metílicos ligados diretamente ao átomo de silício localizam-se em  $\delta_{\text{C}}$  -5,4, o carbono quaternário em  $\delta_{\text{C}}$  33,2 e em  $\delta_{\text{C}}$  25,9 têm-se os demais carbonos metílicos do grupo protetor.

A análise realizada do composto **85** via cromatografia em fase gasosa e por espectroscopia mostraram que a relação diastereoisomérica não é 1:1, entre os isômeros de configuração relativa 2,4-*sin*- e 2,4-*anti*-**85**, sugerindo uma sutil preferência para a formação de um estereoisômero em relação ao outro durante as etapas de hidrólise e descarboxilação do triéster **79**. A proporção diastereoisomérica definida a partir da relação das áreas dos diésteres metílicos *anti*- e *sin*-**84** foi de 35:65, observando-se uma inversão na ordem de eluição porém com manutenção das proporções para o derivado monoprottegido 2,4-*sin*- e 2,4-*anti*-**85** (Figura 27).

**Figura 27:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC, utilizando-se coluna RTX-WAX de A) diéster **84** e, B) derivado monoprottegido **85**



Em sequência foi realizada a reação entre o álcool monoprotetido (**85**) com anidrido trifílico, na presença de piridina em diclorometano à -10°C (BELLO e MILLAR, 2013). O anidrido trifílico é muito reativo sendo necessária a manutenção da reação à baixa temperatura. A formação do triflato **86** foi acompanhada por CCD, no qual após a observação do consumo total do reagente **85** a reação foi finalizada com adição de hexano (quatro vezes o volume utilizado de diclorometano). A solução foi vertida em uma coluna de sílica e então esta coluna foi lavada com hexano. O solvente foi removido por evaporador rotativo fornecendo o triflato **86** que foi prontamente solubilizado em éter etílico anidro e mantido sob atmosfera de argônio. O triflato obtido (**86**) é instável e não foi caracterizado, sendo utilizado diretamente na reação de acoplamento.

O reagente de Grignard do brometo *rac*-**75** foi preparado novamente seguindo o mesmo procedimento empregado anteriormente para o acoplamento com o tosilato **80**. O triflato **86** foi mantido em éter etílico à -78°C sob atmosfera de argônio e então foi adicionado iodeto de cobre (I), seguida da adição do reagente de Grignard do brometo (*rac*-**75**) gerado previamente (ZHENG, et al., 2012).

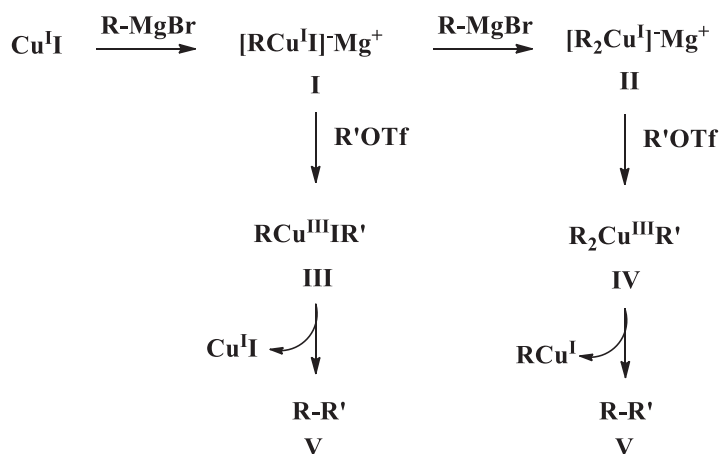
A reação de acoplamento com triflatos não pode ser realizada em THF, pois apesar de ser o solvente normalmente empregado neste tipo de reação, soluções triflato-THF tornam-se muito viscosas quando atingem a temperatura ambiente, podendo dificultar o andamento da reação. Também pode ocorrer uma reação de polimerização do THF, pois o triflato pode atuar como iniciador de uma polimerização catiônica ocasionada pela abertura do anel do THF (WANG e ZHANG, 2008).

O acoplamento foi monitorado por CCD e por CG-DIC, a reação foi mantida a 0°C por 4 horas e finalizada pela adição lenta de solução saturada de cloreto de amônio. Após a extração com acetato de etila, o bruto reacional resultante do acoplamento foi submetido diretamente à reação de desproteção sem passar por etapas de purificação. Devido a mistura com subprodutos, como o respectivo hidrocarboneto proveniente do excesso do reagente de Grignard e o dímero resultante da reação de Wurtz, optou-se por realizar a desproteção, facilitando a separação entre os compostos.

A proposta mecanística do acoplamento carbono-carbono catalisado por iodeto de cobre (I) é apresentada em três etapas principais. Primeiramente ocorre uma transmetalção entre o iodeto de cobre (I) e o grupo substituinte denominado de R do organometálico previamente formado, fornecendo um mono (**I**) e/ou um diorganocuprato (**II**). Em sequência, ocorre um ataque nucleofílico do orbital *d* da espécie de cobre (I) ao eletrófilo (triflato **86**),

formando um organocuprato (III) (III e IV), como intermediário. Por fim ocorre uma decomposição dos intermediários III e IV por meio de uma eliminação redutiva, formando o produto do acoplamento (V), regenerando o iodeto de cobre (I), encerrando o ciclo catalítico (Esquema 24) (YOSHIKAI e NAKAMURA, 2012).

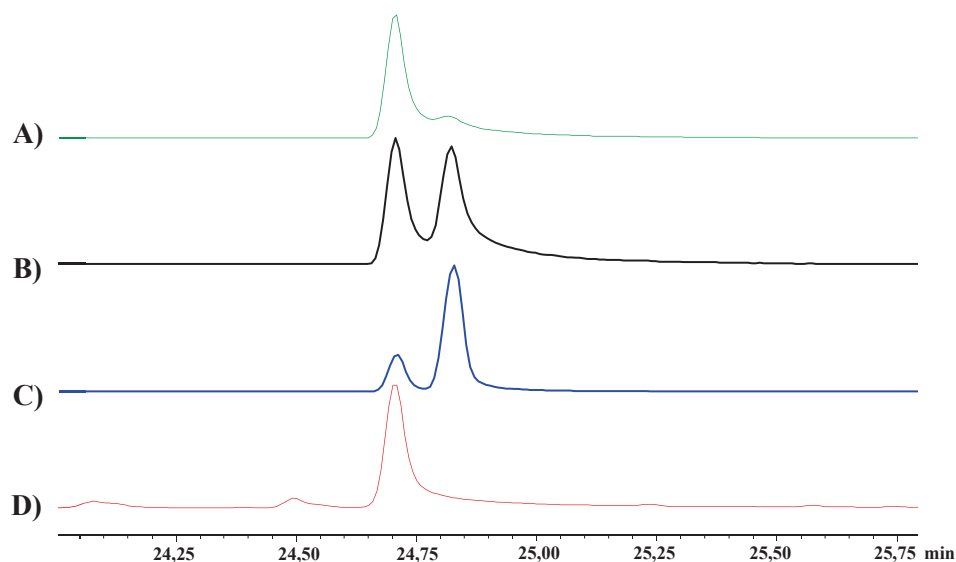
**Esquema 24:** Mecanismo da reação de acoplamento com iodeto de cobre (I)



Para a desproteção do grupo TBDMS, o bruto da reação foi submetido à reação com cloreto de acetila em metanol à 0°C. A desproteção ocorre a partir da reação do cloreto de acetila com metanol, gerando ácido clorídrico anidro *in situ* que então reage com o éter, fornecendo assim o álcool (A). Embora, o composto em questão não possua outro grupo funcional nem outro grupo protetor, esta metodologia apresenta diversas vantagens tais como, facilidade de operação dos reagentes, alta eficiência, condições reacionais brandas e quimiosseletividade (KHAN e MONDAL, 2003).

Após a finalização da reação, o bruto reacional foi submetido a purificação via cromatografia em coluna e as frações coletadas foram analisadas por cromatografia em fase gasosa. Da mesma forma como foi observado para outros compostos, diéster (84) e derivado monoprotetido (85), observou-se uma separação diastereoisomérica do álcool A, que possivelmente foi mantida, entre os pares de configuração relativa 2,4-*sin* e 2,4-*anti*. Por meio da comparação entre as análises de algumas das frações obtidas, designadas com Fração I, II e III com o extrato natural de *P. stictica*, nas mesmas condições cromatográficas, pôde-se visualizar que o composto natural está localizado em apenas um dos grupos de diastereoisômeros (Figura 28).

**Figura 28:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna SLB-5 **A)** Fração I (proporção 9:1) **B)** Fração II (proporção 6:4) **C)** Fração III (proporção 8:2) **D)** Extrato *P. stictica*



A primeira fração coletada (fração I) é composta majoritariamente pelo primeiro grupo de diastereoisômeros em uma proporção de 9:1, seguida por uma fração intermediária (fração II) que é composta quase em uma relação de 1:1, havendo um pequeno excesso do primeiro grupo de estereoisômeros, em proporção 6:4. Na fração seguinte (fração III) há uma inversão do comportamento, com uma maior quantidade do segundo grupo de diastereoisômeros, em uma relação 2:8. Partindo-se desta análise cromatográfica, há uma possibilidade de redução no número de estereoisômeros a ser sintetizado, uma vez que o produto natural está presente em apenas um dos grupos diastereoisoméricos, faltando definir qual grupo é qual. Uma vez que seja comprovada que esta separação parcial diastereoisomérica em relação à orientação das metilas, podendo ser 2,4-*sin* ou 2,4-*anti*, o número de possíveis estereoisômeros do produto natural seria reduzido à quatro.

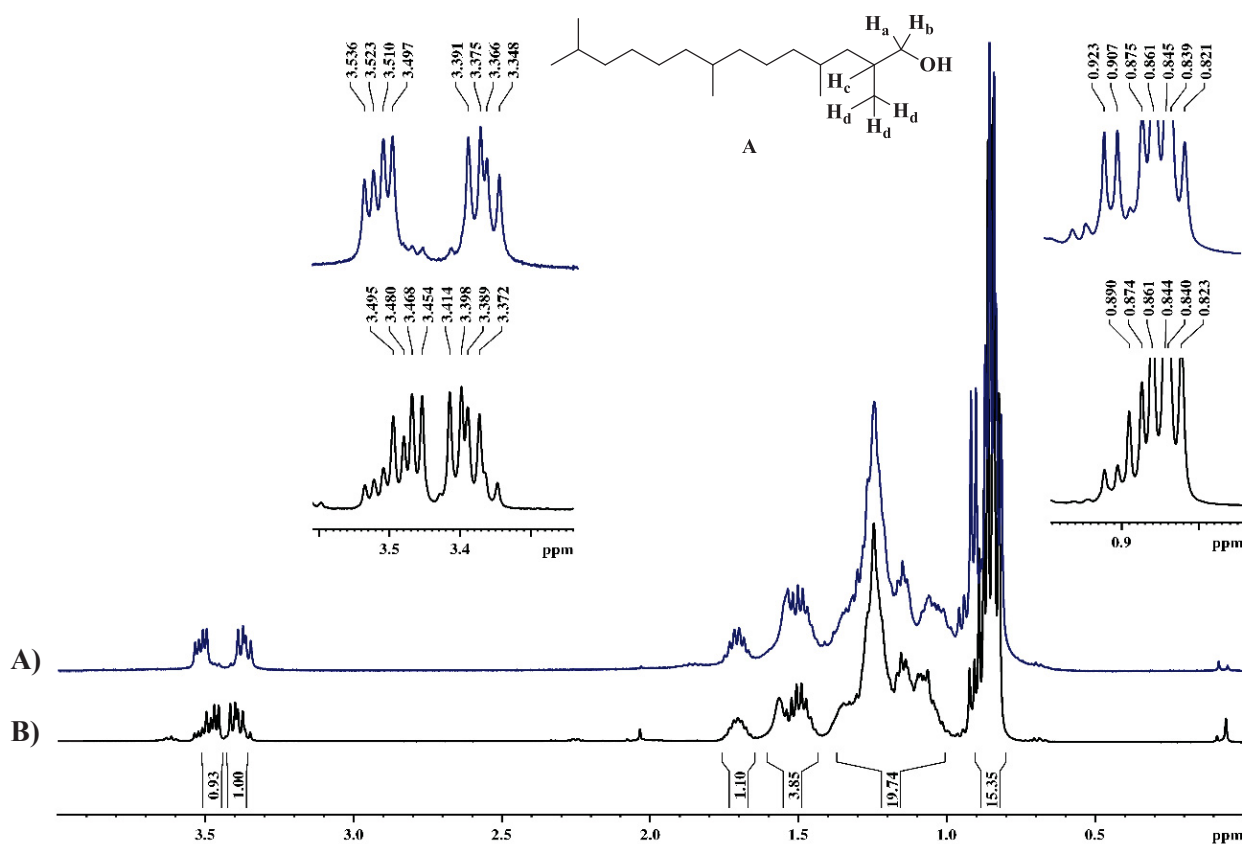
Na busca por algum indicativo químico que definisse em qual dos grupos o produto natural encontra-se, analisamos as frações I e III separadamente por métodos espectrométricos e espectroscópicos. Como era esperado, pela ausência de um elemento de isomeria geométrica, como uma ligação dupla, os espectros de massas obtidos dos dois picos referentes ao álcool **A** são iguais. Além disso, cabe ressaltar aqui que os espectros obtidos foram comparados com o espectro de massas do produto natural, bem como do composto sintético produzido por Fávaro e colaboradores, estando de acordo com a estrutura previamente identificada (Figura 10).

Por meio das análises dos espectros de RMN para as frações obtidas (fração I e III) foi possível observar diferenças no deslocamento de alguns hidrogênios no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e de alguns carbonos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foi observado uma mudança no deslocamento químico dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos definidos como  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ , e para os hidrogênios metílicos definidos como  $\text{H}_d$  de uma das metilas, ligada na posição -2 do álcool **A**.

Por exemplo, na fração I, temos para o  $\text{H}_a$  um duplo duplete centrado em  $\delta_{\text{H}}$  3,37 com um acoplamento ( $J$ ) geminal de 10,4 Hz ( $J_{\text{H}_a,\text{H}_b}$ ) e um acoplamento vicinal de 6,8 Hz ( $J_{\text{H}_a,\text{H}_c}$ ). Para o hidrogênio  $\text{H}_b$ , observou-se o mesmo padrão de sinais, porém centrado em  $\delta_{\text{H}}$  3,52 com os acoplamentos  $^1J_{\text{H}_b,\text{H}_a} = 10,4$  e  $^2J_{\text{H}_b,\text{H}_c} = 5,1$  Hz (Figura 29A). Para a outra amostra analisada, fração III, constituída majoritariamente do outro grupo de diastereoisômeros, foi observado o mesmo padrão de multiplicidade, porém com  $\text{H}_a$  centrado em  $\delta_{\text{H}}$  3,39 com  $^1J_{\text{H}_a,\text{H}_b} = 10,4$  e  $^2J_{\text{H}_b,\text{H}_c} = 6,6$  Hz e  $\text{H}_b$ , centrado em  $\delta_{\text{H}}$  3,47 com  $^1J_{\text{H}_b,\text{H}_a} = 10,4$  e  $^2J_{\text{H}_b,\text{H}_c} = 5,8$  Hz (Figura 29B).

Quanto à outra mudança de deslocamento químico observada, para a fração I temos um duplete em  $\delta_{\text{H}}$  0,91 com  $J_{\text{H}_d,\text{H}_c} = 6,7$  Hz (Figura 29A), enquanto que para a fração III temos o sinal em  $\delta_{\text{H}}$  0,88 com  $J_{\text{H}_d,\text{H}_c} = 6,6$  Hz (Figura 29B). Foi sugerido que este sinal é referente aos hidrogênios da metila localizada na posição -2, que pela maior proximidade do grupamento hidroxila, têm-se um sinal com maior efeito de desblindagem encontrado na região dos hidrogênios metílicos.

**Figura 29:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para **A)** Fração I e **B)** Fração III do álcool A sintético



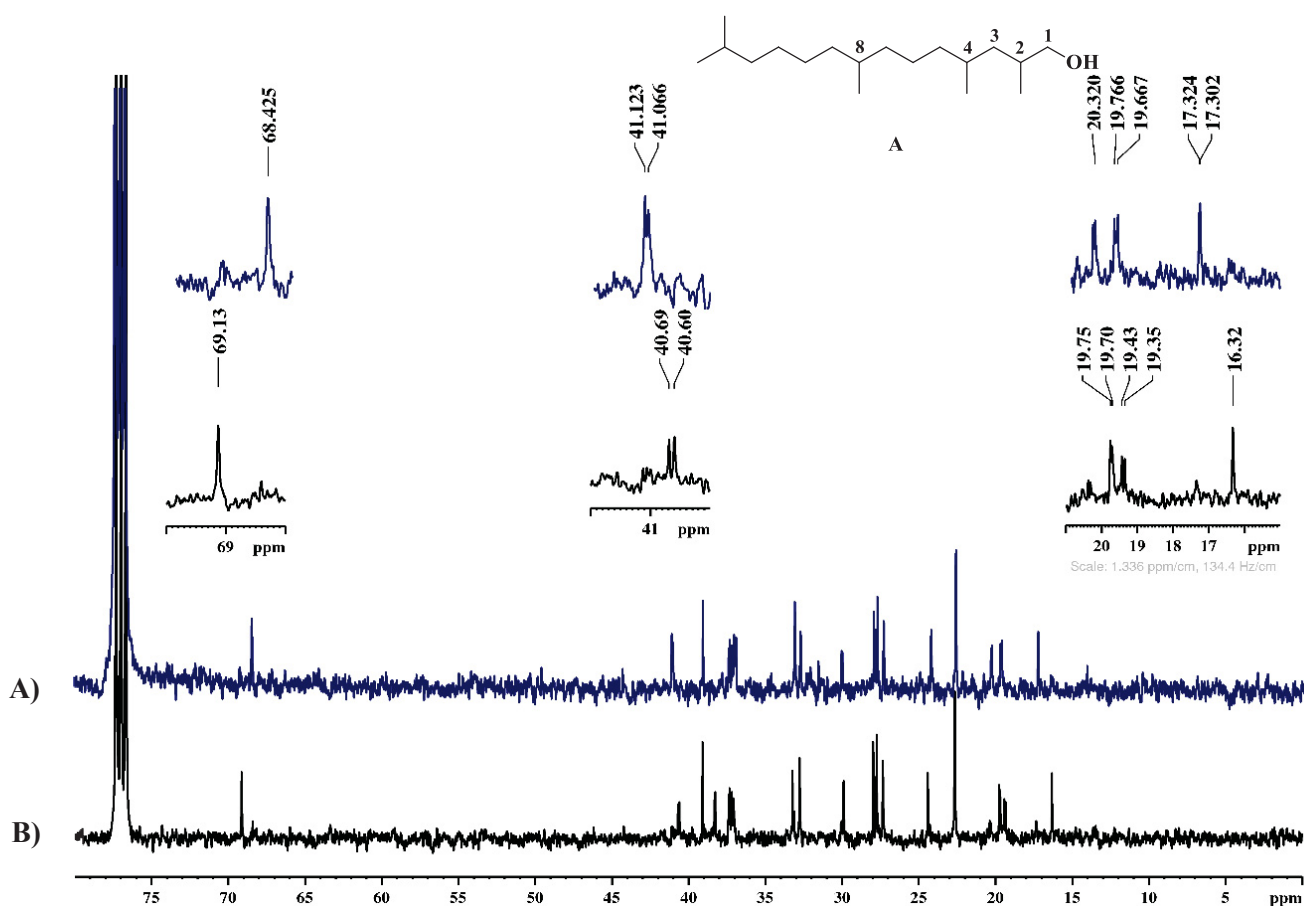
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  diversos carbonos apresentaram mudanças no deslocamento químico, sendo as mais significativas referentes aos sinais dos carbonos metilênicos (C-1 e C-3) e metílicos (C-2- $\text{CH}_3$ , C-4- $\text{CH}_3$ , C-8- $\text{CH}_3$ ) das frações I e III. Além disso, ressaltamos que alguns sinais estão duplicados, sugerindo uma diferença no deslocamento químico entre os 4 grupos de diastereoisômeros possíveis da molécula. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da fração I, o carbono metilênico carbinólico (C-1) foi observado em  $\delta_{\text{C}}$  68,4 enquanto na fração III o sinal encontra-se em  $\delta_{\text{C}}$  69,1. Dentre os sinais na região de 40 ppm, podemos aferir que um dos sinais é referente ao carbono metilênico C-3 observando-se novamente uma notável diferença no deslocamento do sinal para diastereoisômero majoritariamente presente em cada fração. Para a fração I, observou-se dois sinais mais desblindados, em  $\delta_{\text{C}}$  41,12 e  $\delta_{\text{C}}$  41,07 sendo que os mesmos carbonos estão mais blindados na fração III, em  $\delta_{\text{C}}$  40,69 e  $\delta_{\text{C}}$  40,60.

Conforme já mencionado, foi possível observar para alguns carbonos, a duplicidade de alguns sinais, referindo-se a outro grupo de diastereoisômeros presentes em mistura nas frações I e III. Já na região dos carbonos metílicos, a diferença mais significativa foi observada



para o deslocamento da metila ligada ao C-2 em  $\delta_C$  17,32 e  $\delta_C$  17,30 para a fração I enquanto para a fração III, observou-se apenas um sinal em  $\delta_C$  16,3. Para os carbonos metílicos ligados aos carbonos das posições-4 e -8 observou-se a duplicidade dos sinais e uma mudança no deslocamento químico que provocou uma maior proximidade entre os sinais na fração III em  $\delta_C$  19,75 e  $\delta_C$  19,70, e  $\delta_C$  19,43 e  $\delta_C$  19,35 quando comparado aos deslocamentos na fração I, localizados mais distantes entre si, em  $\delta_C$  20,38 e  $\delta_C$  20,32, e  $\delta_C$  19,77 e  $\delta_C$  19,67 evidenciando novamente possível diferença nos deslocamentos químicos entre os diastereoisômeros 2,4-*sin* e 2,4-*anti* do álcool **A** (Figura 30).

**Figura 30:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100Mz- $\text{CDCl}_3$ ) para **A)** Fração I e, **B)** Fração III do álcool **A** sintético



Em busca de alguma correlação entre os dados de RMN obtidos para as frações I e III, com a definição da estereoquímica relativa 2,4-*sin* e 2,4-*anti* foi realizado um levantamento dos dados espectroscópicos de compostos com características similares e com estereoquímica definida descritos na literatura. Por exemplo, analisando os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de

álcoois primários com ramificações metílicas nas posições -2 e -4 descritos na literatura, foi possível estabelecer um possível padrão.

Para os isômeros (2*R*,4*R*)-, (2*S*,4*S*)- e (2*S*,4*R*)-2,4-dimetihexan-1-ol (**87**) os dados de RMN de  $^1\text{H}$  não demonstraram diferenças significativas nos deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos, encontrando-se na faixa entre  $\delta_{\text{H}}$  3,3 – 3,5. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi observada uma mudança no deslocamento químico do carbono metilênico carbinólico (C-1) e do carbono metilênico (C-3) localizado entre as ramificações metílicas, em  $\delta_{\text{C}1}$  68,32 e  $\delta_{\text{C}3}$  40,57, respectivamente para os estereoisômeros 2,4-*sin* e em  $\delta_{\text{C}1}$  68,70 e  $\delta_{\text{C}3}$  40,19 para o isômero 2,4-*anti* (**87**) (Tabela 1 e 2) (NEGISHI, et al., 2004).

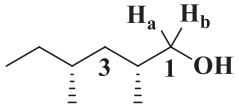
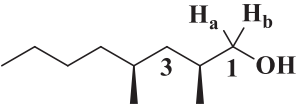
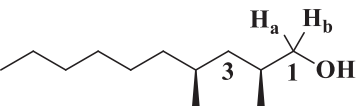
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido à 400,0 MHz para o isômero (2*R*,4*R*)-2,4-dimetihexan-1-ol (**87**), intermediário sintético no estudo desenvolvido por Bellota e colaboradores, foi possível discriminar o deslocamento dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos definidos como  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ . Para o  $\text{H}_a$  foi observado um duplo duplete localizado em  $\delta_{\text{H}}$  3,37 ( $^1J = 10,4$ ;  $^2J = 6,8$  Hz) e para  $\text{H}_b$  um duplo duplete em  $\delta_{\text{H}}$  3,52 ( $^1J = 10,4$ ;  $^2J = 5,1$  Hz) (Tabela 1) (BELLOTA, et al., 2009). O comportamento observado para (2*R*,4*R*)-**87** é muito próximo ao observado para os respectivos hidrogênios na fração I do álcool A.

Os pares de diastereoisômeros (2*S*,4*S*)- e (2*R*,4*S*)-2,4-dimetilheptan-1-ol (**88**) e (2*S*,4*S*)- e (2*S*,4*R*)-2,4-dimetiloctan-1-ol (**89**) e (2*S*,4*S*)- e (2*S*,4*R*)-dimetildecane-1-ol (**90**) também apresentam comportamento semelhante ao descrito para (2*R*,4*R*)-, (2*S*,4*S*)- e (2*S*,4*R*)-2,4-dimetihexan-1-ol (**87**). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os diastereoisômeros 2,4-*sin*, (2*S*,4*S*)-**89** e (2*S*,4*S*)-**90**, observa-se os hidrogênios diastereotópicos mencionados em  $\delta_{\text{H}a}$  3,36 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 6,6$  Hz) e  $\delta_{\text{H}b}$  3,52 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 5,4$  Hz) e em  $\delta_{\text{H}a}$  3,38 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 6,7$  Hz) e  $\delta_{\text{H}b}$  3,52 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 5,2$  Hz), respectivamente (Tabela 1). Enquanto para os isômeros 2,4-*anti*, (2*S*,4*R*)-**89** e (2*S*,4*R*)-**90**, os mesmos duplos dupletos localizam-se mais próximos, em  $\delta_{\text{H}a}$  3,38 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 6,4$  Hz) e  $\delta_{\text{H}b}$  3,46 ( $^1J = 10,5$ ;  $^2J = 5,8$  Hz) e em  $\delta_{\text{H}a}$  3,39 ( $^1J = 10,3$ ;  $^2J = 6,7$  Hz) e  $\delta_{\text{H}b}$  3,48 ( $^1J = 10,3$ ;  $^2J = 5,7$  Hz), respectivamente (Tabela 2) (HERBER e BREIT, 2006; ZHU, LIANG e NEGISHI, 2008; LI et al, 2009).

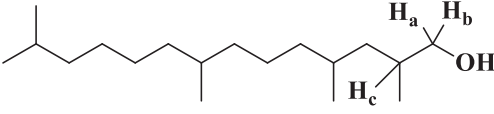
Analisando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos mencionados, foi observado o mesmo padrão descrito para os isômeros 2,4-*sin*, com o sinal referente ao carbono metilênico C-1, estando mais blindado quando comparado com o mesmo sinal dos isômeros 2,4-*anti*. Já para o carbono metilênico C-3, observa-se o oposto, estando os sinais mais desblindados nos isômeros 2,4-*sin* quando comparado com os mesmos sinais dos isômeros 2,4-*anti*.

Com bases nos dados descritos, podemos sugerir que houve a separação diastereoisomérica entre os estereoisômeros com as metilas-2 e -4 na posição *sin* e *anti*, sendo a fração I composta pelos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin*, enquanto a fração III seria composta majoritariamente pelos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*anti*. Todos os exemplos apresentados descritos da literatura estão apresentados na Tabela 1 e 2, juntamente com o que foi observado para as frações I e III do álcool **A** sintetizado.

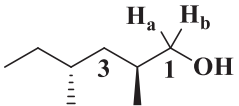
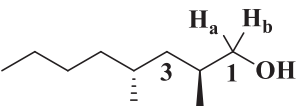
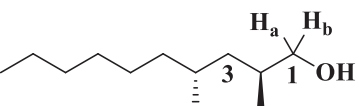
**Tabela 1:** Comparação dos deslocamentos químicos em RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ) e  $^{13}\text{C}$  (C-1 e C-3) entre isômeros com configuração relativa 2,4-*sin* (**87,89,90**) com a Fração I do álcool **A** sintético

RMN	 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-87	 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-89	 (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-90
$^1\text{H}$	$\delta_{\text{Ha}}=3,37$ (dd; $J=10,4$ ; 6,8 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,52$ (dd; $J=10,4$ ; 5,1 Hz)	$\delta_{\text{Ha}}=3,36$ (dd; $J=10,5$ ; 6,6 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,52$ (dd; $J=10,5$ ; 5,4 Hz)	$\delta_{\text{Ha}}=3,38$ (dd; $J=10,5$ ; 6,7 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,52$ (dd; $J=10,5$ ; 5,2 Hz)
$^{13}\text{C}$	$\delta_{\text{C1}}=68,6$ $\delta_{\text{C3}}=40,5$	$\delta_{\text{C1}}=68,29$ $\delta_{\text{C3}}=41,04$	$\delta_{\text{C1}}=68,5$ $\delta_{\text{C3}}=41,2$

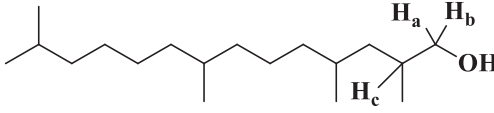
  

$^1\text{H}$	$\delta_{\text{Ha}}=3,37$ (dd; $J=10,4$ ; 6,8 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,52$ (dd; $J=10,4$ ; 5,1 Hz)	 <b>Fração I (2,4-<i>sin</i>)</b>
$^{13}\text{C}$	$\delta_{\text{C1}}=68,4$ $\delta_{\text{C3}}=(41,12; 41,07)$	

**Tabela 2:** Comparação dos deslocamentos químicos em RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ) e  $^{13}\text{C}$  (C-1 e C-3) entre isômeros com configuração relativa 2,4-*anti* (**87,89,90**) com a Fração III do álcool **A** sintético

RMN	 (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-87	 (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-89	 (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-90
$^1\text{H}$	$\delta_{\text{Ha,Hb}}=3,3-3,5$ ( $m$ ; 2H)	$\delta_{\text{Ha}}=3,38$ (dd; $J=10,5$ ; 6,4 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,46$ (dd; $J=10,5$ ; 5,8 Hz)	$\delta_{\text{Ha}}=3,39$ (dd; $J=10,3$ ; 6,7 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,48$ (dd; $J=10,3$ ; 5,7 Hz)
$^{13}\text{C}$	$\delta_{\text{C1}}=68,7$ $\delta_{\text{C3}}=40,19$	$\delta_{\text{C1}}=69,1$ $\delta_{\text{C3}}=40,7$	$\delta_{\text{C1}}=69,1$ $\delta_{\text{C3}}=40,7$

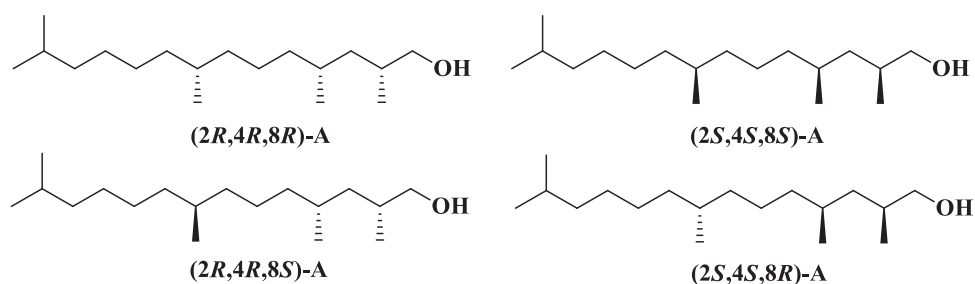
  

$^1\text{H}$	$\delta_{\text{Ha}}=3,39$ (dd; $J=10,4$ ; 6,6 Hz) $\delta_{\text{Hb}}=3,47$ (dd; $J=10,4$ ; 5,8 Hz)	 <b>Fração III (2,4-<i>anti</i>)</b>
$^{13}\text{C}$	$\delta_{\text{C1}}=69,1$ $\delta_{\text{C3}}=(40,69; 40,60)$	

Desta forma, conforme os resultados já apresentados, pela comparação dos cromatogramas das frações do álcool **A** sintético com o extrato de *P. stictica*, o feromônio é

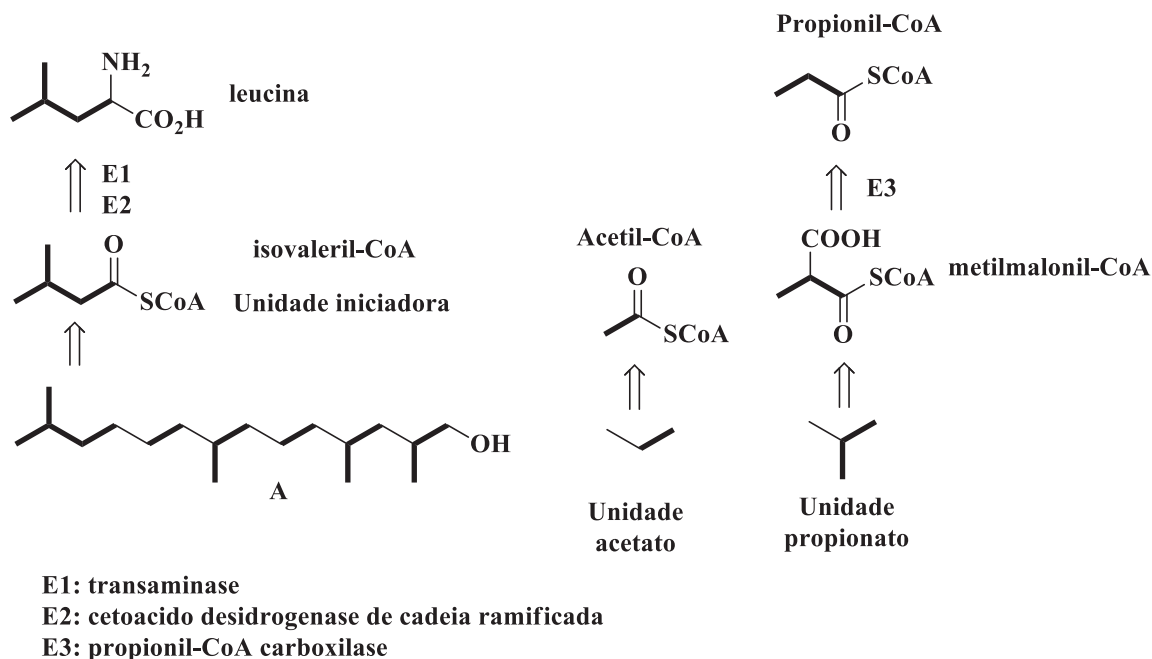
possivelmente um dos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin*, por apresentar mesmo tempo de retenção da fração I (Figura 28). Com base nesta proposta, seria possível reduzir para quatro o número de estereoisômeros a serem sintetizados para a determinação da configuração absoluta do feromônio sexual de *P. stictica*, sendo estes apresentados na Figura 31.

**Figura 31:** Estereoisômeros possíveis do álcool **A** com configuração relativa 2,4-*sin*



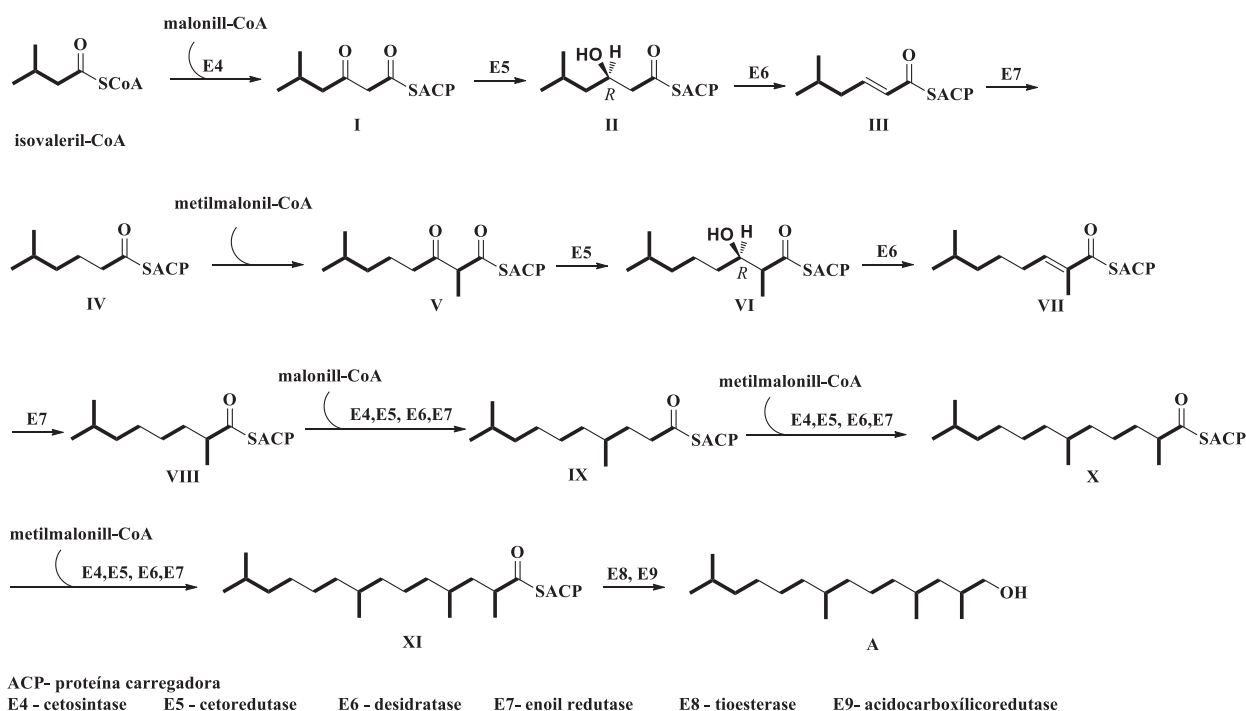
Os estudos biossintéticos de compostos com ramificações metílicas também direcionam para a configuração relativa sugerida pela comparação das análises de RMN realizadas e que este (álcool **A**) seja biossintetizado pela rota do acetato. Na Figura 32 é apresentado de forma geral as unidades e enzimas envolvidas na biossíntese proposta do álcool **A**. Acredita-se que a biossíntese possui como unidade iniciadora a isovaleril-CoA, que é gerada partindo-se do aminoácido leucina, formando a parte terminal da cadeia carbônica da molécula com um grupamento isopropila. A partir do envolvimento das enzimas denominadas como transaminase (E1) e cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada (E2), a cadeia carbônica cresce em dois átomos de carbono pela inserção de cada grupamento acetato (malonil-CoA), ou pela inserção de uma unidade propionato (metilmalonil-CoA). A unidade propionato é proveniente de uma propionil-CoA e esta é catalisada pela enzima propionil-CoA carboxilase (E3). A inserção de cada unidade propionato é responsável pela formação das ramificações metílicas nas posições-2, -4 e -8 (DEWICK, P. M., 2009).

**Figura 32:** Unidades utilizadas na possível biossíntese do feromônio sexual de *P. stictica* (álcool A)



Na biossíntese proposta, a unidade iniciadora isovaleril-CoA reage com uma unidade de malonil-CoA, via condensação de Claisen, catalisada por uma enzima denominada de cetosintase (E4), formando a espécie acetoacetyl-ACP (**I**). Em seguida ocorre a redução estereoespecífica da carbonila pelo envolvimento de uma cetoreductase (E5), levando à formação específica do isômero com configuração -3*R* (**II**). A desidratação do composto **II** promovida por uma desidratase (E5) leva a formação de um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado com isomeria *E* (**III**), e então a redução da ligação dupla pela ação de uma enoil redutase (E6) alonga a cadeia carbônica em duas unidades (**IV**). Para a obtenção de uma ramificação metílica na posição-8 do álcool A, ocorre então a inserção de uma unidade metilmalonil-CoA, novamente via condensação de Claisen, seguida pelas mesmas etapas de redução da carbonila, desidratação e redução da ligação dupla. Então novamente ocorre a condensação com malonil-CoA, passando pelas mesmas etapas de redução, desidratação e redução aumentando novamente a cadeia em duas unidades de carbono. Para completar a síntese da molécula alvo, as etapas se repetem com mais duas condensações com metilmalonil-CoA. Por fim, na presença de água e da enzima tioesterase (E8) há a formação de um ácido carboxílico, que por fim é o reduzido ao álcool A, pela ação da enzima ácidocarboxilicoreductase (E9) (Esquema 25).

**Esquema 25:** Rota biossintética proposta para a síntese do feromônio sexual de *P. stictica* (**A**)



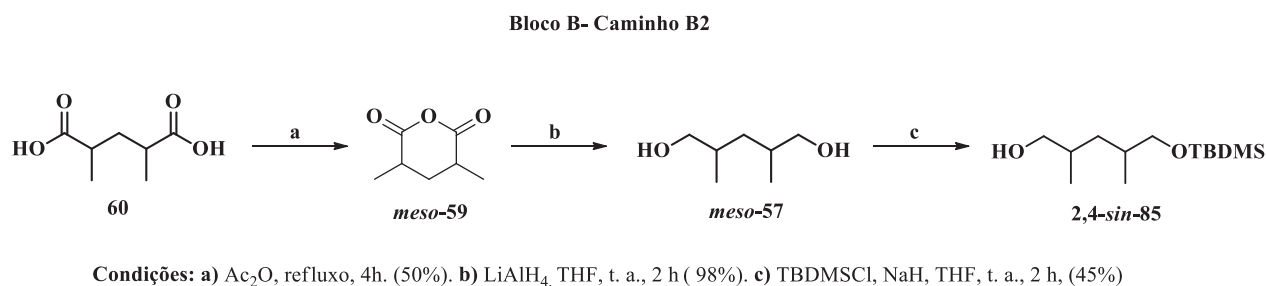
No processo de construção da molécula alvo, as enzimas envolvidas conferem especificidade com relação à quiralidade das ramificações metílicas. A manutenção da especificidade enzimática é observada por exemplo quando produtos naturais são isolados na sua forma enantiomericamente pura, ou seja, as enzimas envolvidas neste processo mantêm a especificidade, uma vez que são macromoléculas quirais. Durante a biossíntese do álcool **A**, há uma grande probabilidade que a redução da ligação dupla catalisada pela enzima enoilredutase (E7) ocorra de forma estereoespecífica, desta forma, todas as ramificações metílicas possuiriam a mesma configuração, conservando a quiralidade inserida pela ação enzimática (BELLO, McELFRESH e MILLAR, 2015, MERCER e BURNS, 2015).

### 3.4 SÍNTESE DO BLOCO DE CONSTRUÇÃO B – CAMINHO B2

No intuito de comprovar a configuração relativa 2,4-*sin* sugerida para álcool **A**, optou-se por utilizar-se o bloco de construção B proposto seguindo por um novo caminho (B2), incluindo uma etapa de separação diastereoisomérica dos anidridos 2,4-dimetilglutáricos (**59**) a partir do diácido **60**. Assim, a partir do anidrido *meso*-**59**, este seria submetido às etapas de

redução e monoproteção com TBDMSCl, a fim de obter-se o composto 2,4-*sin*-**85**, conforme apresentado no Esquema 26. A partir da obtenção do derivado 2,4-*sin*-**85**, este seria submetido ao acoplamento com o reagente de Grignard do brometo *rac*-**75** (Bloco A) pelo mesmo procedimento realizado anteriormente (Esquema 23).

**Esquema 26:** Rota sintética para a preparação do derivado 2,4-*sin*-**85** (bloco B – caminho B2).

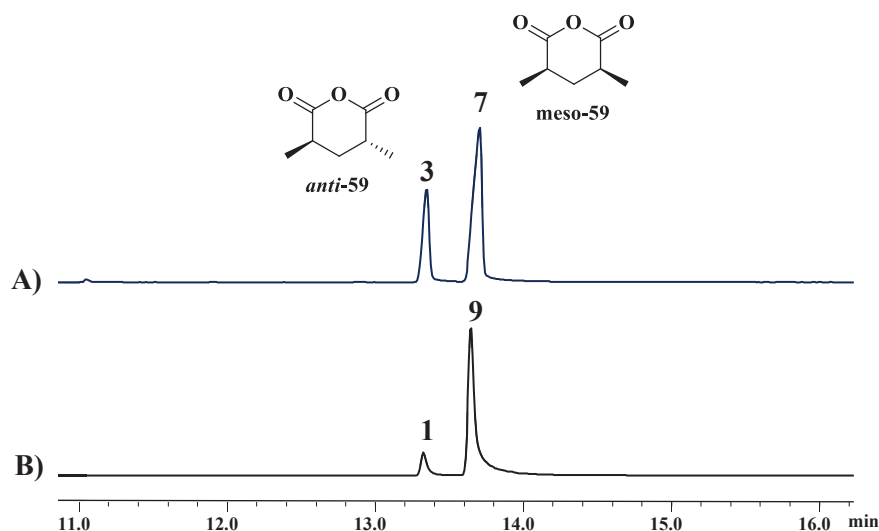


O diácido **60** previamente obtido pelo mesmo procedimento anterior de hidrólise e descarboxilação do triéster **79**, foi solubilizado em anidrido acético e esta solução foi mantida sob agitação e refluxo por 4 horas (LIN e XU, 1996; FUJITA e MORI, 2001). Após a destilação do anidrido acético utilizando-se um aparato *Kugelrohr*, o produto remanescente foi analisado por CG-EM, sendo caracterizado pelo seu espectro de massas como sendo o anidrido 2,4-dimetilglutárico (**59**). Foi observada uma separação entre os pares diastereoisoméricos em uma proporção de 3:7, conforme apresentado na Figura 33A, semelhante ao observado para o diéster **84**.

Conforme o procedimento descrito por Paquette e Boulet, o isômero *meso*-**59** é um precipitado branco enquanto os estereoisômeros *anti*-**59** possuem um aspecto oleoso. Assim, mantendo o produto remanescente da destilação sob refrigeração observou-se a formação deste precipitado, que foi lavado com uma solução de hexano:acetato de etila 98:2. Este mesmo procedimento de cristalização e lavagem foi repetido três vezes com composto oleoso, levando à um enriquecimento para a obtenção do diastereoisômero *meso*-**59**, alcançando uma razão diastereoisomérica *anti:meso* de 1:9 (Figura 33B) (PAQUETTE e BOULET, 2002).



**Figura 33:** Cromatogramas obtidos via CG-EM, utilizando-se coluna SLB-5 A) Anidridos (**59**) destilado, B) Anidridos (**59**) precipitado



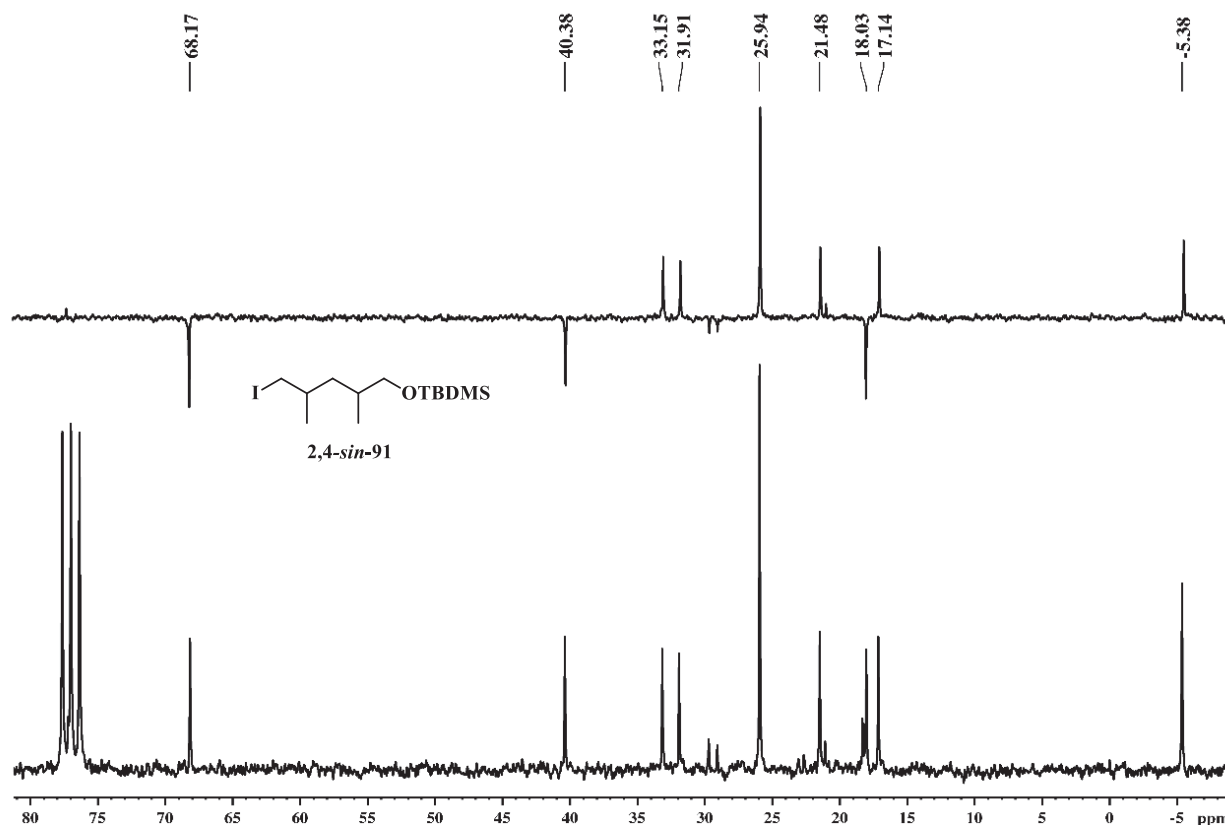
Conforme mencionado anteriormente o anidrido 2,4-dimetilglutárico (**59**) foi caracterizado pela análise do espectro de massas, no qual observou-se a presença do íon molecular  $[M+1]$  com  $m/z$  143, o íon com  $m/z$  56 resultante da quebra via rearranjo de McLafferty, bem como os demais fragmentos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do anidrido *meso*-**59** têm se apenas um sinal referente ao carbono da carboxila em  $\delta_{\text{C}}$  170,0 típico de anidrido e os demais carbonos metílicos em  $\delta_{\text{C}}$  15,9, metilênico em  $\delta_{\text{C}}$  33,1 e metínicos em  $\delta_{\text{C}}$  37,0.

Com anidrido *meso*-**59** enriquecido, este foi submetido à redução com hidreto de alumínio e lítio, fornecendo o diol *meso*-**57** que por sua vez foi submetido à reação de monoproteção com TBDMSCl, sob as mesmas condições reacionais utilizadas anteriormente (McDOUGAL, et al., 1986). Então, com o composto 2,4-*sin*-**85** foi submetido à reação com anidrido trifílico, seguida pela reação de acoplamento entre o reagente de Grignard do brometo *rac*-**75** com o respectivo triflato formado (2,4-*sin*-**86**). Para esta reação foram utilizadas as mesmas condições reacionais que levaram a formação do álcool **A** anteriormente, descritas no Esquema 23, porém encontrou-se novamente dificuldades durante a formação do reagente de Grignard. Neste momento, trabalhou-se em uma menor escala de reações, devido à menor disponibilidade dos reagentes (*rac*-**75** e 2,4-*sin*-**85**) e mesmo com extremo cuidado para a manutenção de um ambiente reacional anidro não foi observada a formação do reagente de Grignard do brometo *rac*-**75**.



$\delta_C$  18,0 referente ao carbono metilênico ligado diretamente ao átomo de iodo, que sofre um deslocamento para a direita, maior blindagem, pelo efeito do átomo pesado (Figura 34).

**Figura 34:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do iodeto 2,4-*sin*-91



Então o iodeto (2,4-*sin*-91) foi submetido à reação de acoplamento com o reagente de Grignard que foi novamente gerado partindo-se do brometo *rac*-75. Porém novamente, não foi observada a formação do álcool 2,4-*sin*-A. Devido aos esforços experimentais quanto à criteriosa formação do reagente de Grignard, neste momento optou-se por avaliar a ação de outro sistema catalítico, acreditando-se que o insucesso do acoplamento das espécies geradas poderia estar associado à não eficiência do catalisador de cobre utilizado.

No intuito de reestabelecer condições reacionais que fossem reprodutíveis, foram avaliadas outras metodologias, utilizando para isto o derivado 85, obtido pelo caminho B1, uma vez que as etapas de recristalização para a obtenção do derivado *meso*-59 enriquecido são dispendiosas de tempo e reduzem significativamente o rendimento da reação. Reestabelecida uma condição reacional seria realizado o acoplamento entre o brometo *rac*-75 e o derivado selecionado obtido a partir do composto 2,4-*sin*-85.

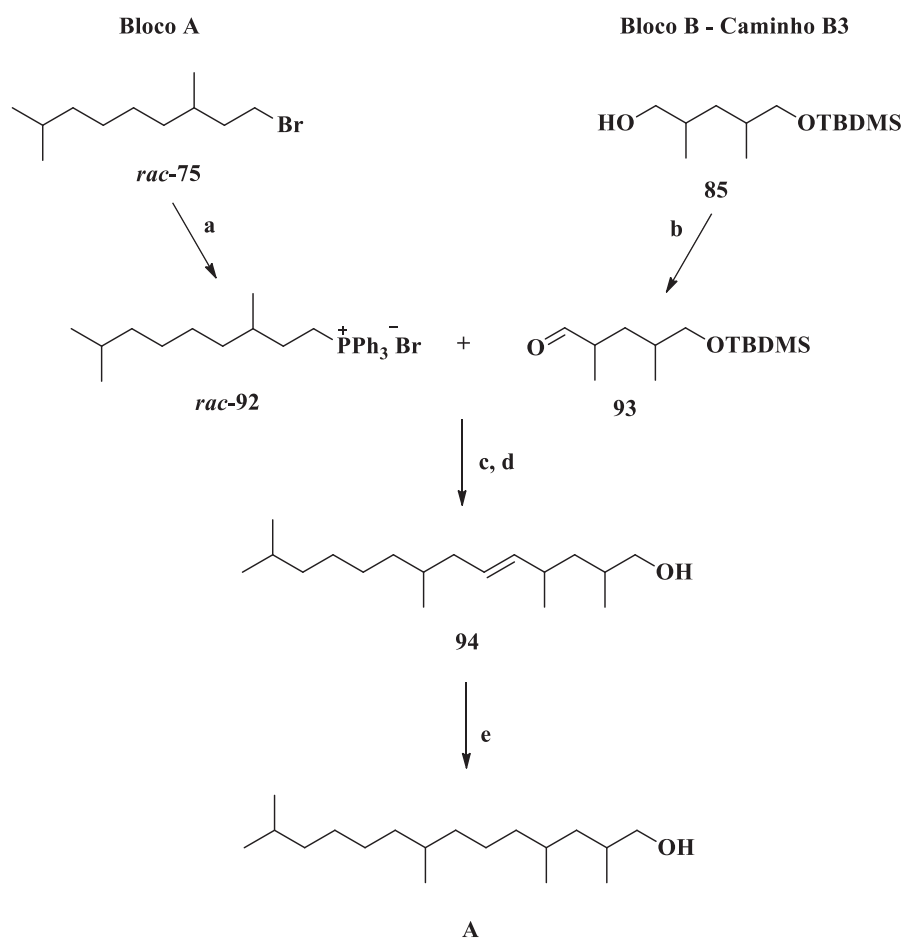
Conforme mencionado anteriormente optou-se por avaliar outro sistema catalítico, utilizando assim a metodologia descrita por Terao e colaboradores, no qual é utilizado cloreto de cobre (II) como catalisador e 1-fenilpropino como aditivo, sendo a adição do reagente de Grignard realizada à temperatura ambiente (TERAO, et. al., 2007). Pela análise do bruto reacional obtido por CG-DIC observou-se a formação do composto desejado (álcool **A**), porém em baixíssima concentração, o que impossibilitou a aplicação desta metodologia, utilizando-se o derivado 2,4-*sin*-**85**.

Demais testes foram realizados utilizando as condições originalmente empregadas (Esquema 23) na tentativa de corrigir algum erro experimental que estivesse afetando a formação do composto desejado. Entre os parâmetros avaliados foram testadas outras concentrações para a formação do reagente de Grignard, realizada a troca do solvente utilizado, substituindo THF por éter etílico, foram realizadas mudanças quanto à velocidade e tempo de adição do brometo *rac*-**75** ao sistema e também a formação de outro reagente de Grignard utilizando-se um brometo comercial qualquer, no intuito de garantir que o sistema reacional estivesse anidro. Infelizmente mesmo com o vasto investimento de tempo para assegurar que não se tratava de um erro experimental, não foi possível reproduzir o acoplamento entre as espécies via reagente de Grignard do brometo *rac*-**75**.

Por fim, optou-se por utilizar-se de outra estratégia sintética, propondo-se o acoplamento utilizando-se de uma reação de olefinação de Wittig, seguida da hidrogenação do alqueno formado (**94**). Para este acoplamento foi proposta a formação do ilídeo de fósforo (*rac*-**92**) a partir do brometo *rac*-**75** e a oxidação do álcool **85** para o aldeído **93**, conforme apresentado no Esquema 28. A síntese proposta para a formação do novo intermediário utilizado para reação de acoplamento, o aldeído **93** foi denominada de bloco B – caminho B3 (BYRNE e GILHEANY, 2013).

Novamente optou-se por trabalhar inicialmente com o derivado monoprotetido (**85**) obtido pelo bloco B - caminho B1 a fim de garantir a reprodutibilidade das condições testadas e posteriormente trabalhar com o derivado 2,4-*sin*-**85** (bloco B - caminho B2).

**Esquema 28:** Nova proposta sintética para o acoplamento entre os blocos A e B – caminho B3.



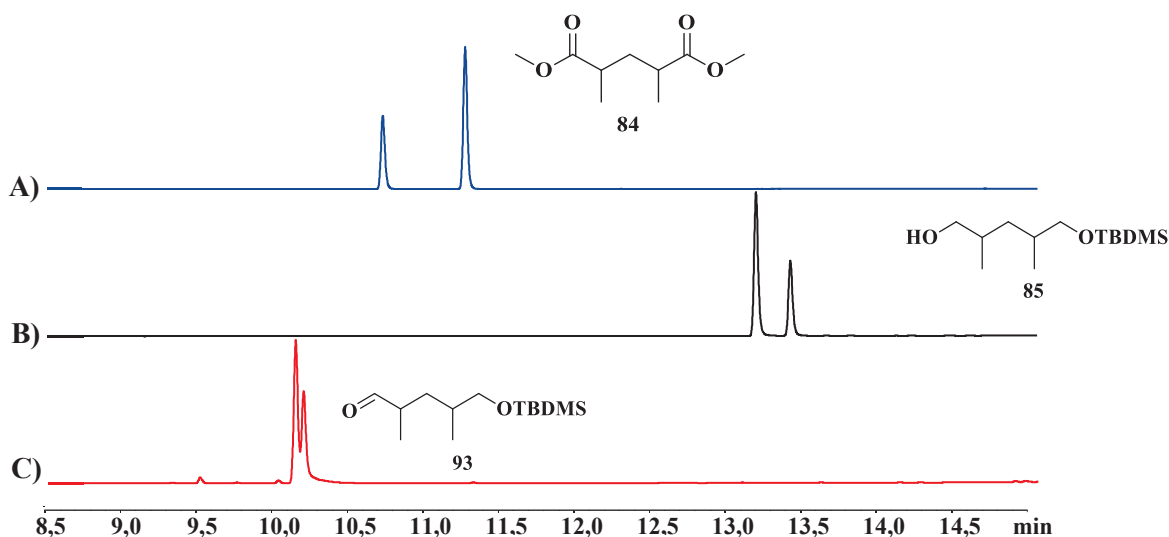
**Condições:** a)  $\text{PPh}_3$  b) 1. (86), DCM, tampão pH 8,6, KBr, TEMPO,  $0^\circ\text{C}$ . 2. NaOCl, 1 h (96 %) c) 1. (rac-92), *n*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ . 2. (93),  $-78^\circ\text{C}$ , 1 h, t. a., 12 h. d) TBAF, THF,  $50^\circ\text{C}$ , 1 h. e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH, t. a., 1 h. (21 %).

Há diversos métodos descritos na literatura para a oxidação de álcoois à aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos. Os métodos tradicionalmente empregados utilizam-se de reagentes de cromo por exemplo reagente de Jones, Collins-Ratcliff, PCC (clorocromato de piridínio) e PDC (dicromato de piridínio, reagente de Cornforth); manganês, periodinano de Dess-Martin e a oxidação de Swern. Embora estes métodos promovam a oxidação de álcoois eficientemente, há a necessidade da utilização de quantidades estequiométricas, resultando em resíduos metálicos, como por exemplo de cromo, altamente carcinogênico (CLAYDEN, GREEVES e WARREN, 2001; TOJO e FERNANDEZ, 2006; CIRIMINNA e PAGLIARO, 2010).

Assim, optou-se pela utilização da metodologia desenvolvida por Anelli e colaboradores, para a oxidação do álcool **85** para o aldeído **93** mediada por TEMPO (*N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) que possui como principais vantagens o uso de quantidades catalíticas do agente oxidante e a não produção de resíduos. No protocolo estabelecido, álcoois primários são oxidados para aldeídos utilizando um sistema bifásico composto por diclorometano e tampão (pH 8,6), 1 mol % de TEMPO, hipoclorito de sódio em excesso, quantidade catalítica de KBr, observando rapidamente a oxidação do álcool para aldeído, mantendo a reação à 0°C (ANELLI, et al., 1987).

Então o álcool monoprotetido **85** foi submetido à essas condições e a formação do aldeído **93** foi acompanhada via CG-DIC. Após a finalização da reação não foram necessárias etapas de purificação, sendo a formação do aldeído (**93**) confirmada por análises de seu espectro de massas bem como análises de RMN. Nos cromatogramas obtidos via CG-DIC nas mesmas condições de análise utilizadas para o diéster **84** e para o álcool **85**, observou-se novamente a manutenção da razão diastereoisomérica 65:35, conforme apresentado na Figura 35.

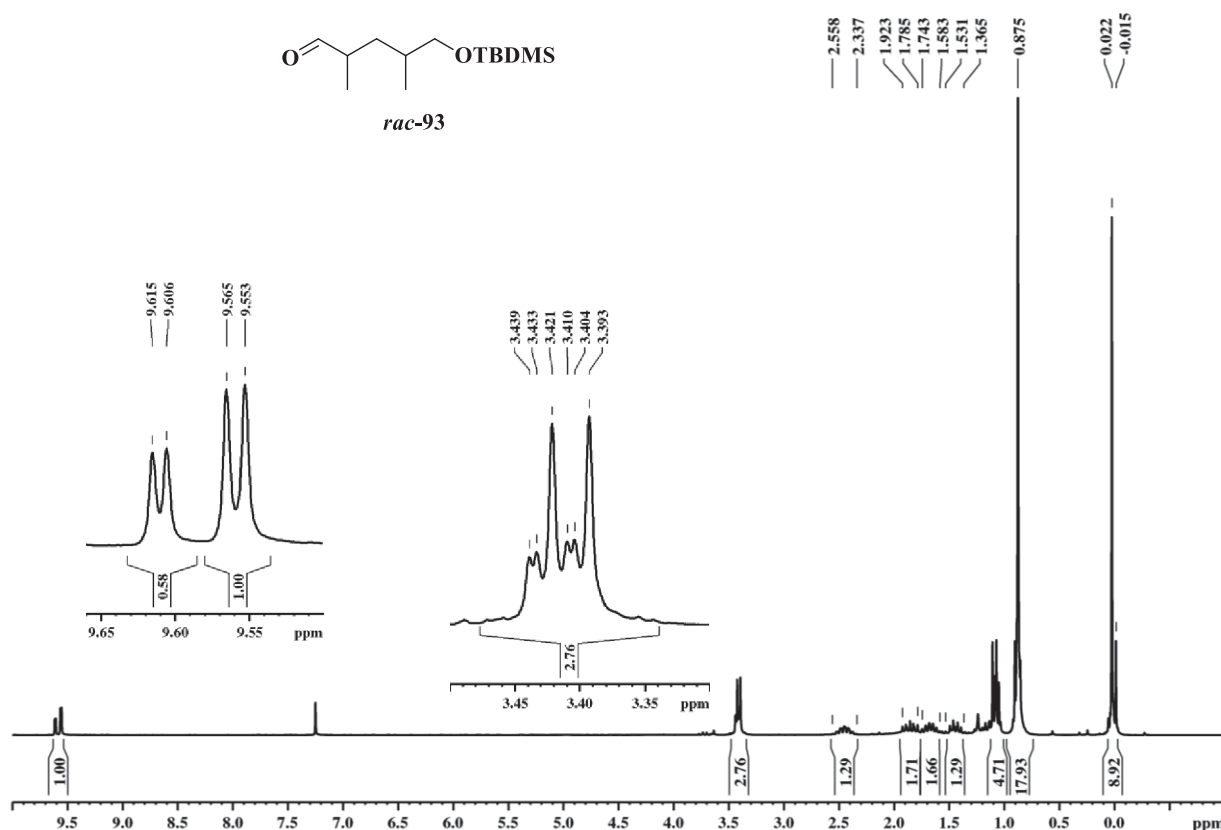
**Figura 35:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC, utilizando-se coluna RTX-WAX de A) diéster **84**, B) derivado monoprotetido **85**, C) Aldeído **93**



Tal razão também pôde ser observada no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  pelas integrais dos sinais referentes aos hidrogênios aldeídicos em  $\delta_{\text{H}}$  9,56 e  $\delta_{\text{H}}$  9,61. Esta diferença também pode ser observada em outros sinais, mesmo que sobrepostos, como por exemplo para os hidrogênios

metilênicos vizinhos ao grupo -OTBDMS, no qual podemos visualizar um duplete em  $\delta_H$  3,40 com  $J=5,7$  Hz de maior intensidade e dois dupletos em  $\delta_H$  3,42, ambos com  $J=5,8$  Hz de menor intensidade, cada sinal pertencente à um grupo de diastereoisômeros (Figura 36).

**Figura 36:** Espectro de RMN  $^1H$  (200,0 MHz-  $CDCl_3$ ) do aldeído *rac*-93



A formação do aldeído (**93**) também foi comprovada pela análise do espectro obtido na região do infravermelho, no qual foi observada a ausência do estiramento da ligação O-H em  $3346\text{ cm}^{-1}$  presente no álcool (**85**) a presença do estiramento C=O em  $1731\text{ cm}^{-1}$  característico de aldeídos.

O brometo de alquiltrifenilfosfônio (*rac*-92) foi obtido a partir do aquecimento do brometo *rac*-75 com trifetilfosfina em ampola selada à  $80^\circ\text{C}$ . Então o sal formado (*rac*-92) foi suspenso em THF anidro, mantendo-o sob forte agitação por 30 min. Com o sistema à  $-78^\circ\text{C}$ , foi adicionado *n*-BuLi observando-se a formação do ílideo (forte coloração alaranjada/avermelhada) e então adicionou-se o aldeído (*rac*-93), previamente obtido. Após finalização da reação, o bruto reacional foi analisado via CG-DIC no qual foi observado o consumo dos reagentes e a formação do produto desejado. Optou-se por realizar a desproteção

com o bruto reacional, sem etapas adicionais de purificação, pela mesma metodologia empregada anteriormente, com cloreto de acetila em metanol à 0°C, porém neste momento não foi possível observar a desproteção do grupo -TBDMS (KHAN e MONDAL, 2003). Sendo assim, utilizou-se do método mais tradicional para a eliminação deste grupo, com fluoreto de tetra-*n*-butilamônio (TBAF) em THF, sob aquecimento por 1 hora (COREY e VENKATESWARLU, 1972).

Esta etapa reacional foi acompanhada por CG-DIC e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se o alqueno **94**, que prontamente foi submetido à hidrogenação na presença de Pd/C, fornecendo assim o álcool **A** desejado, com rendimento de 21 % contando as 3 etapas realizadas, acoplamento, desproteção e hidrogenação.

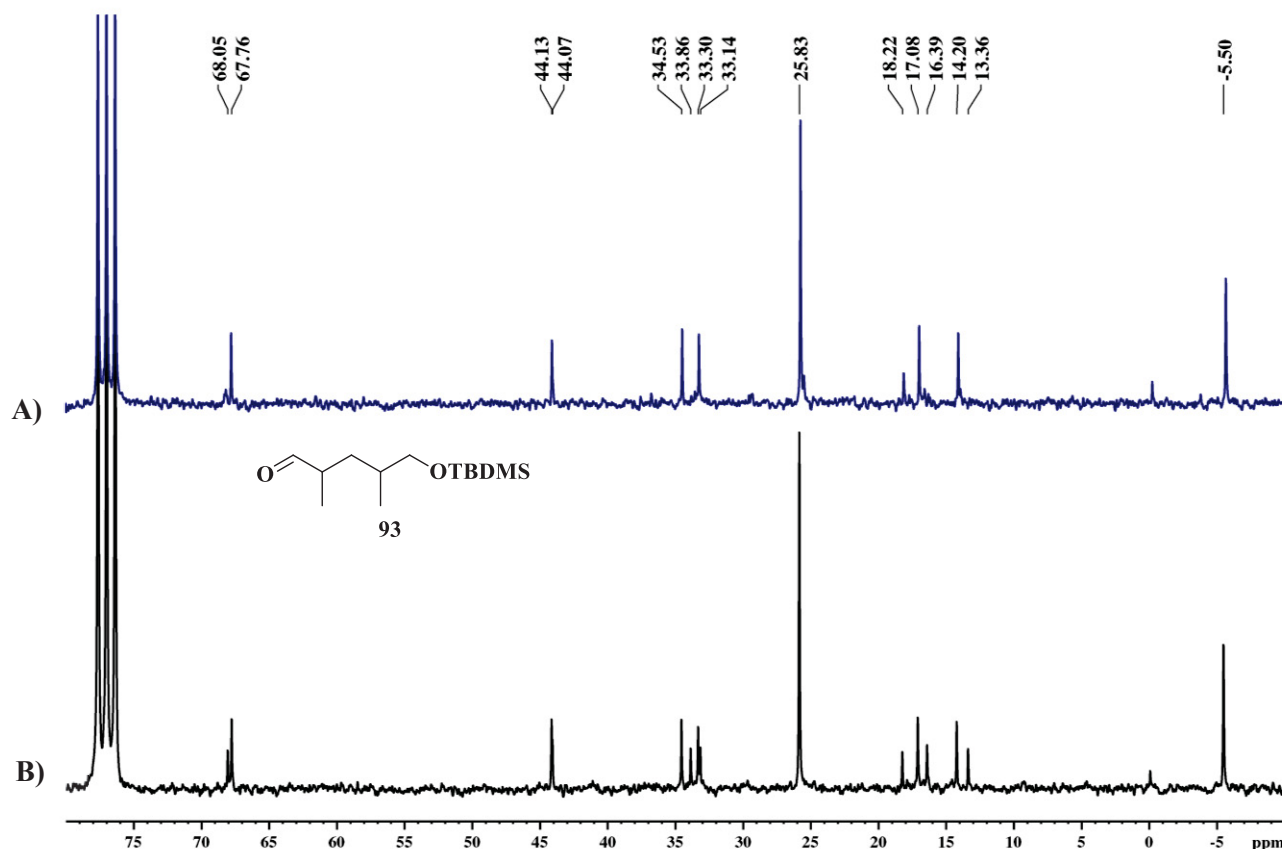
Uma vez que foi possível obter o composto de interesse (álcool **A**) já na primeira tentativa sob as condições propostas no Esquema 28, foi realizado o mesmo procedimento partindo-se do álcool monoprotetido 2,4-*sin*-**85** (bloco B - caminho B2) preparado anteriormente, a fim de confirmar a configuração relativa do feromônio de *P. stictica* como sendo 2,4-*sin*.

Assim, foi realizada a oxidação do álcool 2,4-*sin*-**85** para o respectivo aldeído 2,4-*sin*-**93** pelas condições reacionais descritas como bloco B - caminho B3, no qual foi observada a manutenção da razão diastereoisomérica 1:9 obtida para o anidrido *meso*-**59**, pelas análises dos cromatogramas do álcool 2,4-*sin*-**85** e o aldeído 2,4-*sin*-**93** obtidos via CG-DIC. A mesma razão diastereoisomérica também é verificada no espectro de RMN de <sup>1</sup>H do aldeído 2,4-*sin*-**93** em relação às integrais dos sinais referentes aos hidrogênios aldeídicos em  $\delta_H$  9,56 e  $\delta_H$  9,61 e os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos em  $\delta_H$  3,40 e em  $\delta_H$  3,42.

Comparando os espectros de RMN de <sup>13</sup>C para os aldeídos obtidos (*rac*-**93** e 2,4-*sin*-**93**) temos uma percepção mais clara em relação à razão diastereoisomérica presente em cada um deles. Nas expansões dos espectros apresentados na Figura 37, observa-se praticamente a ausência dos sinais referentes aos diastereoisômeros 2,4-*anti*-**93** no aldeído enriquecido com os diastereoisômeros 2,4-*sin*-**93** (Figura 37A). Os sinais referentes aos carbonos metilênicos ligados ao grupo -OTBDMS localizam-se em  $\delta_C$  68,0 e  $\delta_C$  67,8, podendo distinguir qual sinal pertence à qual grupo de diastereoisômeros.

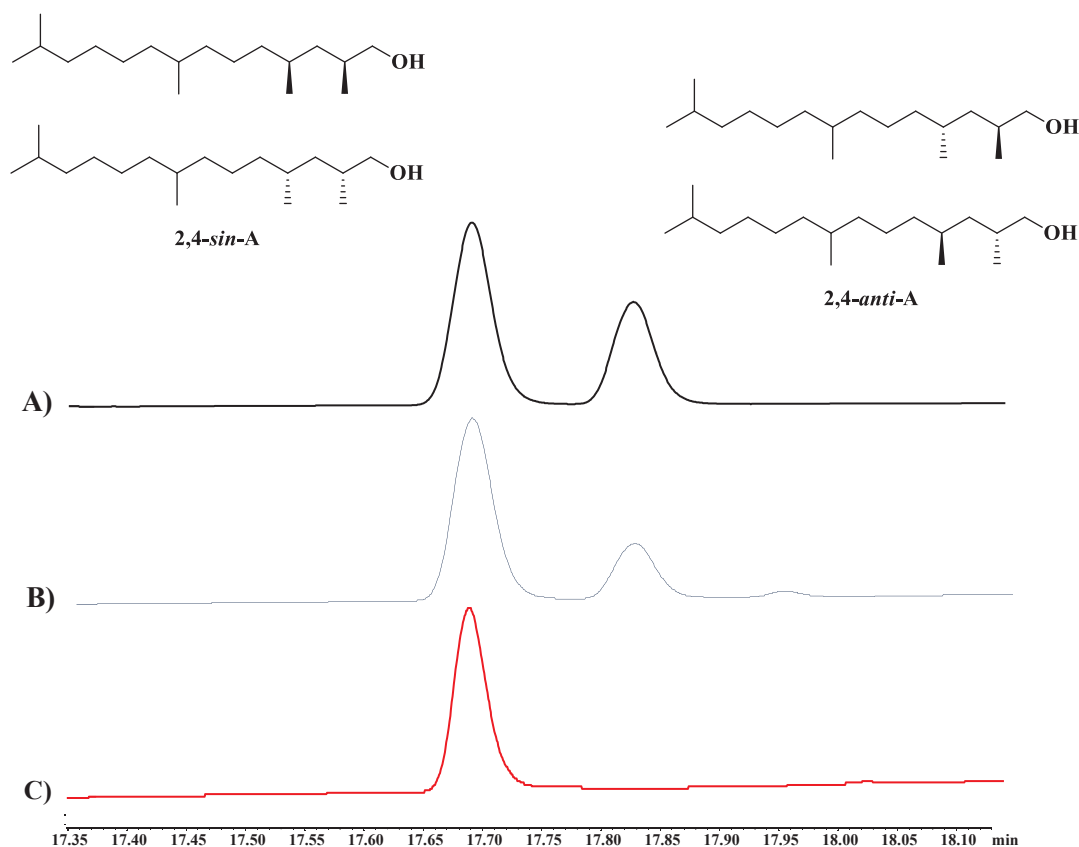


**Figura 37:** Expansões dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos para **A)** Aldeído 2,4-*sin*-**93**, **B)** Aldeído *rac*-**93**



Após a realização do acoplamento entre o aldeído 2,4-*sin*-**93** e o brometo de alquiltrifenilfosfônio (*rac*-**92**) via de olefinação de Wittig, foram realizadas as mesmas etapas de desproteção e hidrogenação, sob as mesmas condições reacionais, fornecendo o álcool 2,4-*sin*-**A**. Por comparação das análises dos álcoois **A** realizadas via cromatografia em fase gasosa (Figura 38) nas mesmas condições, embora a variação da razão diastereoisomérica dos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*anti* e 2,4-*sin*, foi possível confirmar que o feromônio produzido por *P. stictica* possui configuração relativa *sin* para as metilas das posições-2 e -4, podendo assim reduzir para quatro possíveis estereoisômeros (Figura 31).

**Figura 38:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna RTX-WAX **A)** Álcool *rac*-**A** (proporção 60:40), **B)** Álcool 2,4-*sin*-**A** (proporção 75:25), **C)** Extrato *P. stictica*.



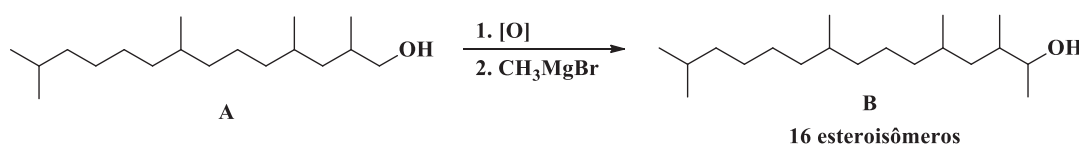
### 3.5 ESTUDO DA SEPARAÇÃO CROMATOGRÁFICA DOS ESTEREOISÔMEROS DO ÁLCOOL A

Neste momento tendo em mãos o álcool **A** sintético e sabendo-se que o feromônio de *P. stictica* está dentro do grupo de diastereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin*, optamos por avaliar a separação cromatográfica dos estereoisômeros, na busca de algum indicativo quanto ao número de estereoisômeros produzidos por *P. stictica*. Assim, com base nas estratégias para resolução de estereoisômeros de álcoois com ramificações metílicas, optou-se por testar a separação via cromatografia em fase gasosa de derivados sintéticos partindo-se do álcool **A**.

Para o nosso estudo, optou-se por utilizar o método descrito por Bang e colaboradores desenvolvido para a separação de álcoois secundários com ramificações metílicas (BÂNG,

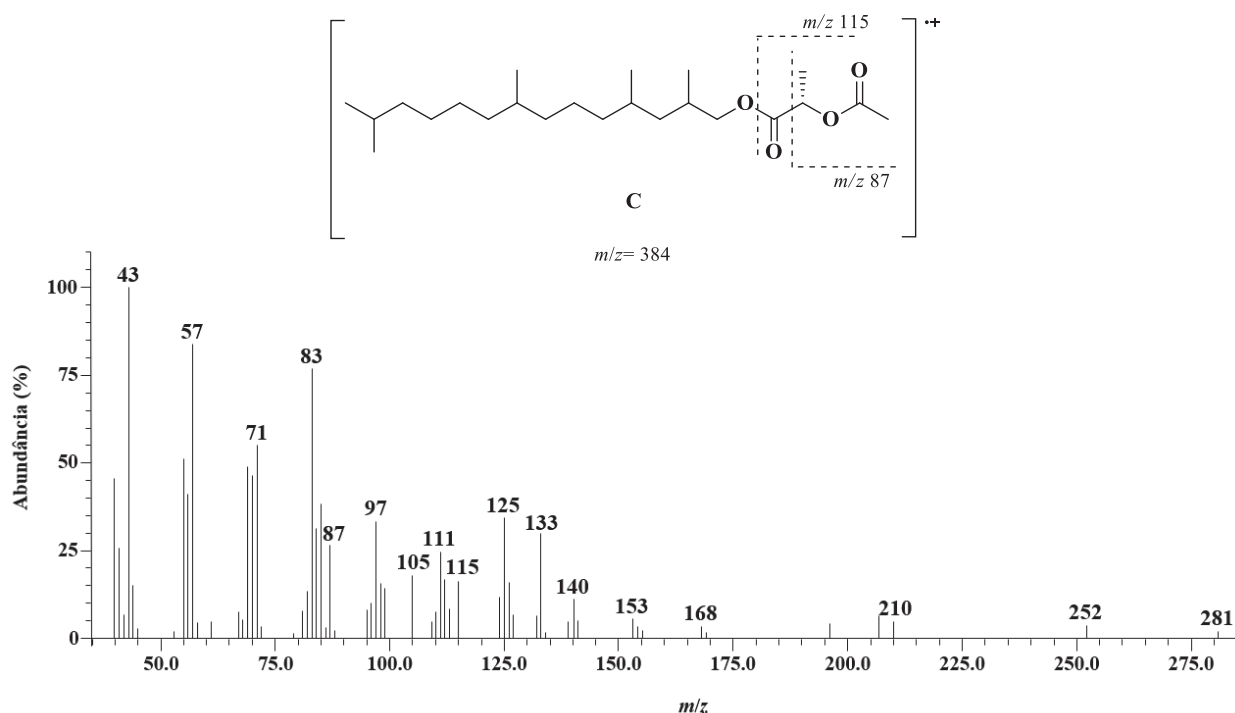
HEDENSTRÖN e SJÖDIN, 2011). Mesmo utilizando-se da metodologia para álcoois secundários, optou-se por trabalhar diretamente com o álcool **A**, uma vez que seria necessária a realização de etapas reacionais adicionais para a obtenção de um álcool secundário e seu respectivo derivado (Esquema 29). O aumento de etapas reacionais seria factível partindo-se do material sintético, porém o mesmo procedimento deveria ser realizado partindo do extrato natural de *P. stictica*, o que dificulta a realização de diversas reações devido à baixa concentração do álcool **A** no extrato. Além da dificuldade de realizar etapas extras partindo-se do extrato natural, observaríamos um aumento do número de estereoisômeros com a adição de mais uma metila, e, portanto, mais um centro de quiralidade (álcool **B**), podendo interferir na separação entre os estereoisômeros 2,4-*sin* e 2,4-*anti*.

**Esquema 29:** Metodologia para a obtenção do álcool secundário (**B**)



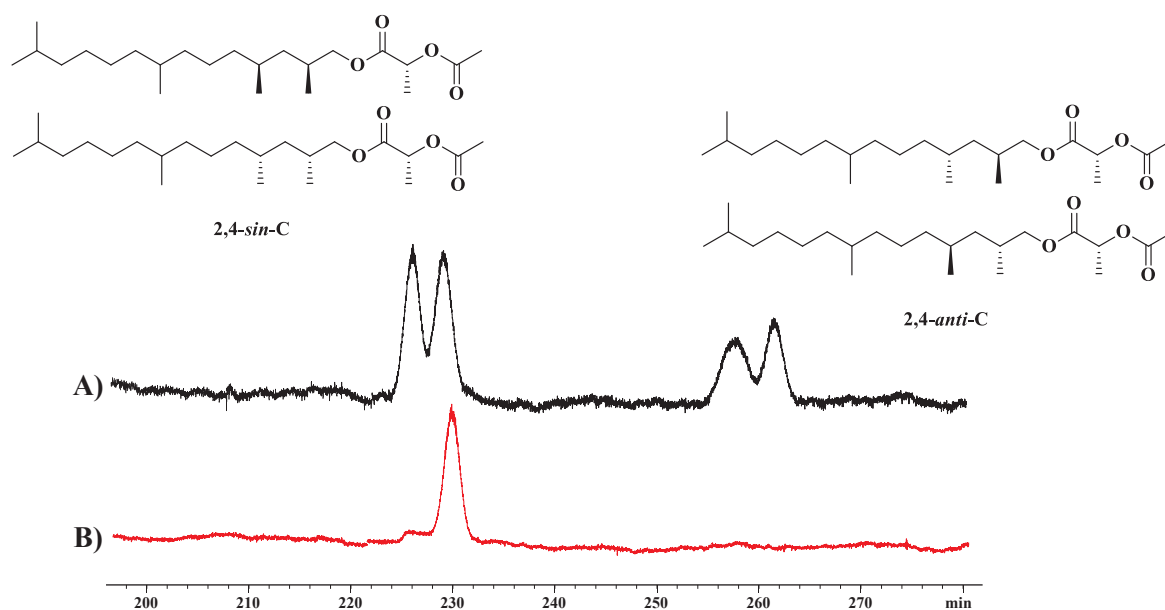
Desta forma, foram realizadas microderivatizações a partir do álcool **A** utilizando-se o mesmo derivatizante quiral, cloreto de (*S*)-2-acetoxipropionila (**63**), e o derivatizante aquiral, cloreto de 1-naftoila, conforme a metodologia descrita no artigo de referência (BÅNG, HEDENSTRÖN e SJÖDIN, 2011). O primeiro derivado formado, denominado como **C**, foi obtido a partir da reação com o derivatizante quiral **63** em hexano/DCM na presença de piridina sob aquecimento à 80 °C. Este por sua vez foi confirmado pela análise do seu espectro de massas em comparação com o espectro do álcool **A**. Não foi possível observar o íon molecular de *m/z* 396 do derivado **C**, sendo este caracterizado pelos fragmentos de *m/z* 87, 115 e 133 provenientes do derivatizante quiral (Figura 39). Os compostos obtidos das microderivatizações foram confirmados apenas pela análise de seu espectro de massas, pois devido à escala reacional, não obteve-se material suficiente para a realização de análises de RMN.

**Figura 39:** Espectro de massas do derivado **C**



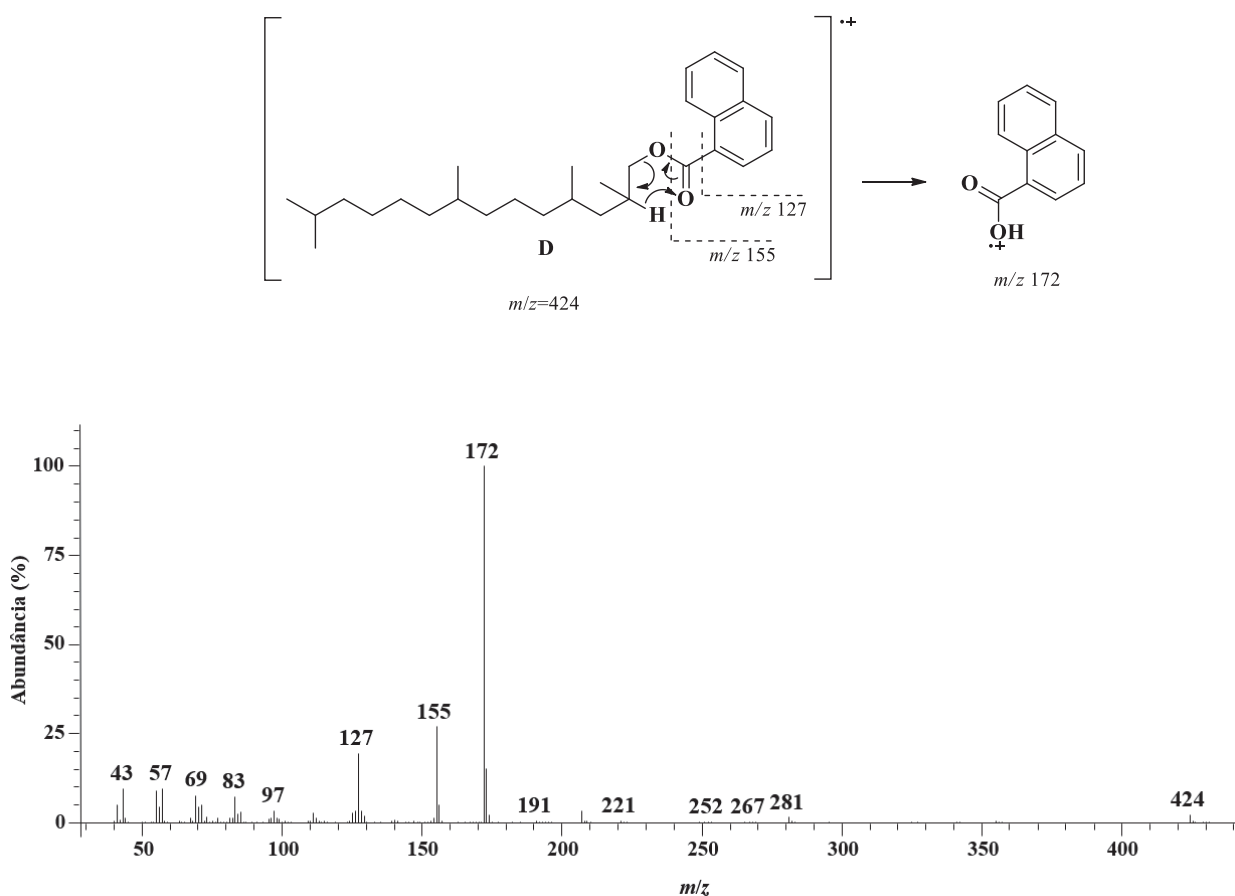
O derivado **C** proveniente do álcool (**A**) sintético e do presente no extrato de *P. stictica* foram submetidos à análise por cromatografia em fase gasosa, utilizando-se como fase estacionária a coluna FOUR VF-23ms, utilizada no artigo de referência, bem como as condições de análise descritas, como por exemplo a programação de temperatura (BÅNG, HEDENSTRÖN e SJÖDIN, 2011). Nestas condições foi possível observar uma boa separação em 4 picos, visto que a relação observada entre todos os estereoisômeros do álcool **A** tornou-se uma relação diastereoisomérica no derivado **C**, pela adição de um centro de quiralidade do derivatizante **63**. Porém, por não observar-se uma completa separação entre os estereoisômeros, 8 picos no total, ou ao menos a separação em 4 picos do primeiro grupo de diastereoisômeros eluídos, pois sabemos que os dois primeiros picos são referentes aos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin*, não podemos afirmar que o feromônio seria apenas 1 ou uma mistura de estereoisômeros 2,4-*sin* (Figura 40).

**Figura 40:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (condições: 50–120°C: 10°C/min, 120–126°C: 0.01°C/min, 126–230°C: 10°C/min) do derivado **C** **A)** Sintético, **B)** Extrato *P. stictica*



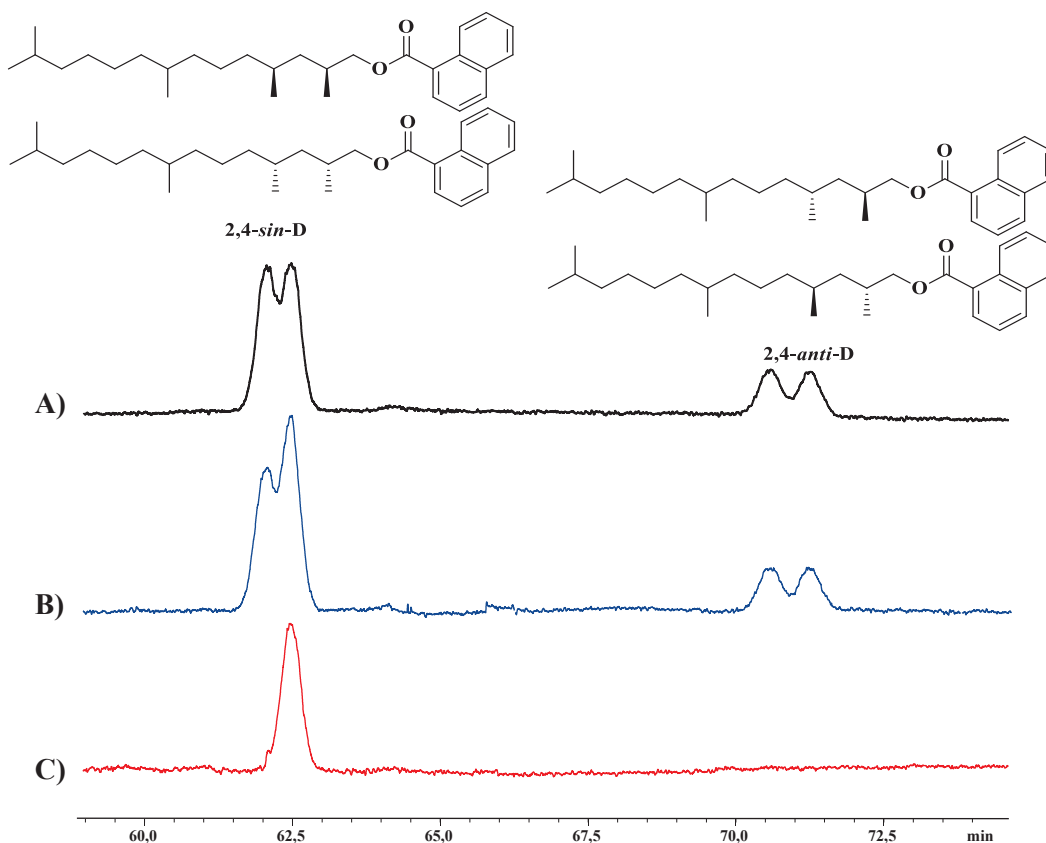
Desta forma, optou-se por realizar a derivatização do álcool **A** com cloreto de 1-naftoíla, semelhante à estratégia utilizada no artigo utilizado como referência, que utilizou cloreto de 2-naftoíla (**64**). O derivado **D** foi obtido utilizando-se as mesmas condições reacionais, a partir do álcool **A** em uma mistura hexano/DCM na presença do derivatizante e piridina sob aquecimento. O derivado **D** foi caracterizado pelo seu espectro de massas da mesma forma que o derivado **C**. No espectro, o fragmento referente ao íon molecular de  $m/z$  424 e também os fragmentos referentes ao grupo naftoil de  $m/z$  127, 155 e principalmente o pico base com  $m/z$  172, resultante do rearranjo de McLafferty, comprovam a formação do derivado (**C**) desejado (Figura 41).

**Figura 41:** Espectro de massas do derivado **D**



Então, o derivado **D** obtido a partir do álcool sintético **A** e do extrato de *P. stictica* foi submetido à análise via CG-DIC utilizando a mesma coluna VF-23ms, em diversas condições de programação de temperatura. Dentre todas as análises realizadas, a melhor separação alcançada manteve-se muito próxima à observada para o derivado **C**. Novamente observou-se apenas a separação de 4 picos dos 8 esperados, observando-se o mesmo comportamento para os estereoisômeros 2,4-*sin*, impossibilitando a afirmação de quantos isômeros compõem o feromônio de *P. stictica* (Figura 42).

**Figura 42:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–200°C: 10°C/min, 200–210°C: 0.01°C/min, 210–230°C: 10°C/min) do derivado **D** **A**) Sintético, **B**) Sintético + Extrato *P. stictica* **C**) Extrato *P. stictica*

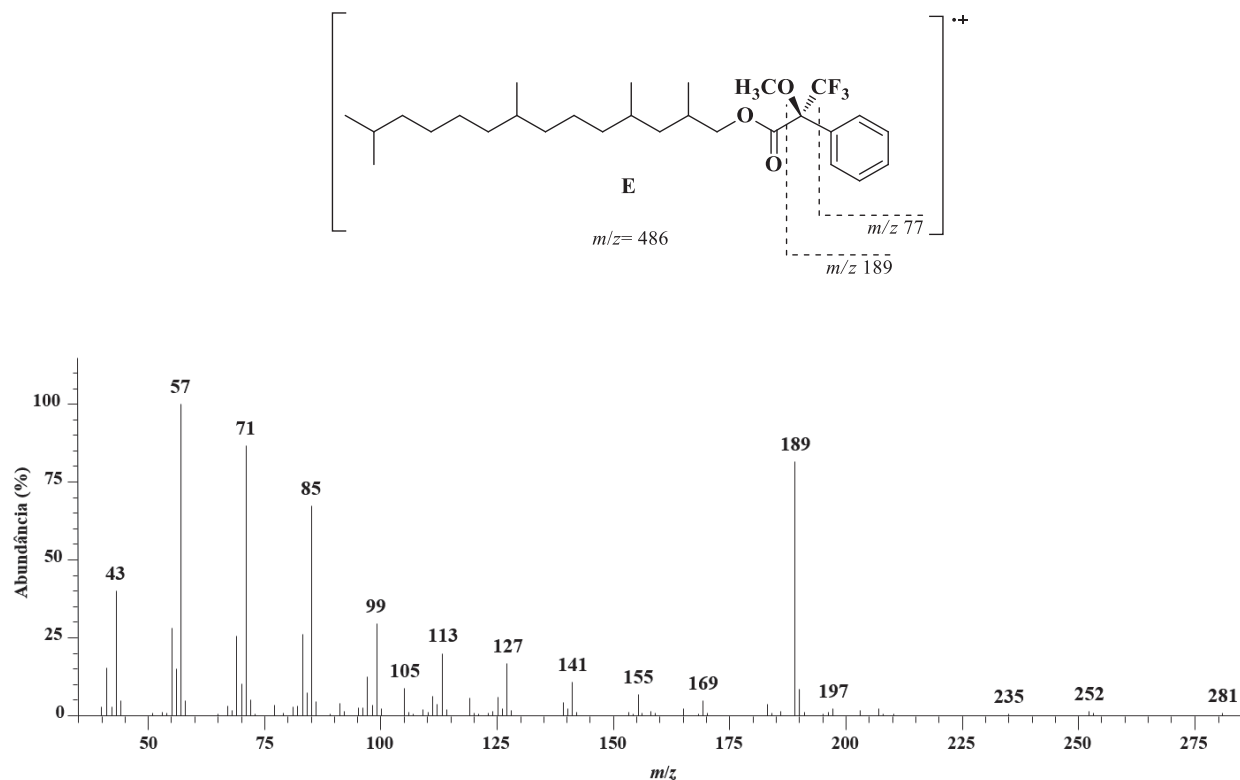


Devido a impossibilidade de concluir a partir das separações cromatográficas realizadas dos derivados **C** e **D**, por quantos estereoisômeros o feromônio de *P. stictica* seria composto, optou-se por utilizar outro reagente quiral para a derivatização. Foi realizada a microderivatização do álcool **A** com o reagente de Mosher (*R*)-**62**, sob as mesmas condições reacionais empregadas para a síntese dos derivados **C** e **D**. O reagente de Mosher (**62**) é muito utilizado para a determinação tanto da configuração absoluta bem como do excesso enantiomérico entre enantiômeros pela diferença do deslocamento químico entre os sinais dos diastereoisômeros formados pela análise de RMN (DALE, DULL e MOSHER, 1969; HOYE, JEFFREY e SHAO, 2007).

O derivado obtido, denominado como **E**, foi caracterizado pela análise de seu espectro de massas, observando-se novamente a presença de fragmentos característicos do derivatizante

utilizado ((*R*)-**62**), tais como  $m/z$  77,  $m/z$  189 e  $m/z$  235 (resultante do rearranjo de McLafferty) (Figura 43).

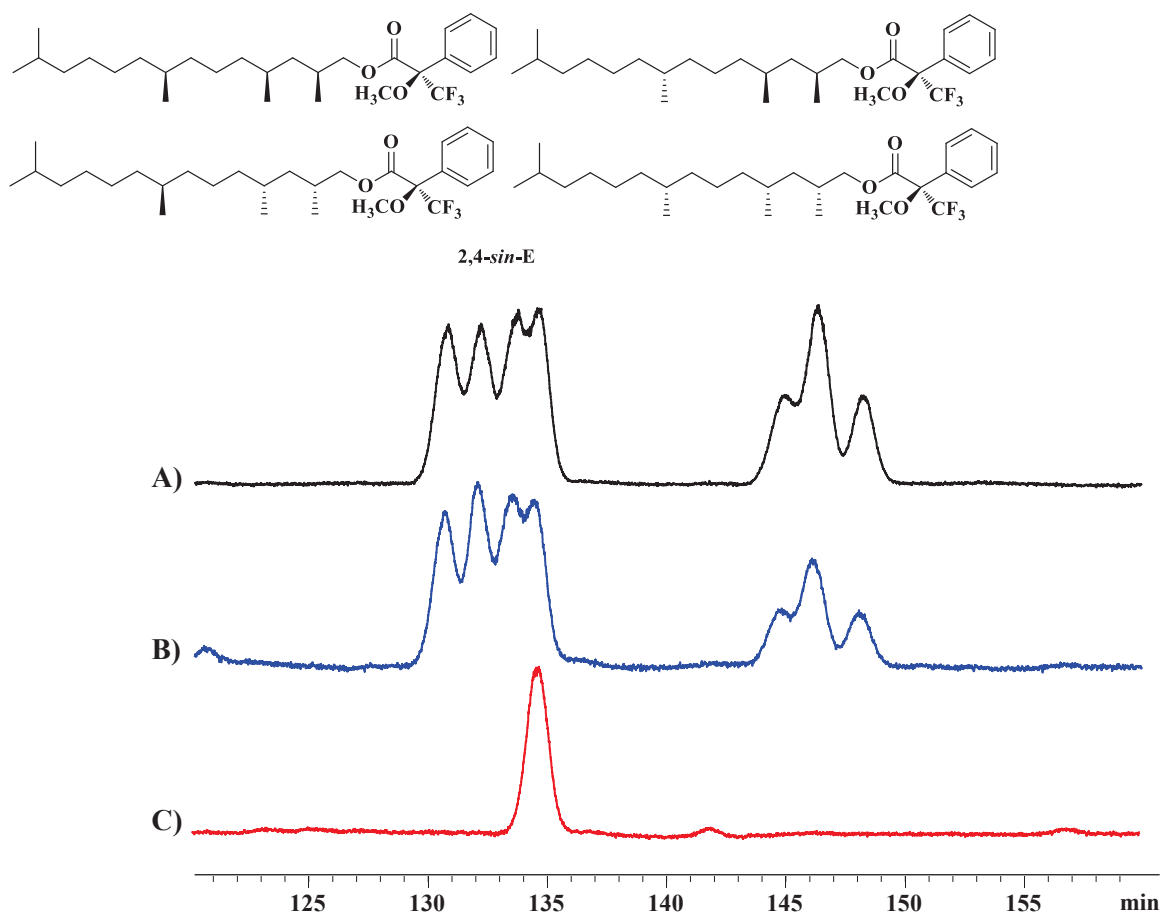
**Figura 43:** Espectro de massas do derivado **E**



Então, com o derivado **E** foram realizadas diversas análises cromatográficas em fase gasosa utilizando-se a coluna VF-23ms, observando uma maior e melhor separação entre os estereoisômeros quando comparada aos derivados **C** e **D**. Foi possível obter a separação em 7 picos para os 8 estereoisômeros, observando-se coeluição para apenas dois estereoisômeros. A mesma derivatização foi realizada para o álcool 2,4-*sin*-**A** e para o extrato de *P.stictica*. Analisando os cromatogramas obtidos podemos novamente confirmar que o feromônio se encontra no grupo de diastereoisômeros 2,4-*sin* e adicionalmente podemos concluir que este é constituído por apenas um estereoisômero (Figura 44).



**Figura 44:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado **E** **A)** A partir do álcool *rac*-**A**, **B)** A partir do 2,4-*sin*-**A**, **C)** Extrato *P. stictica*



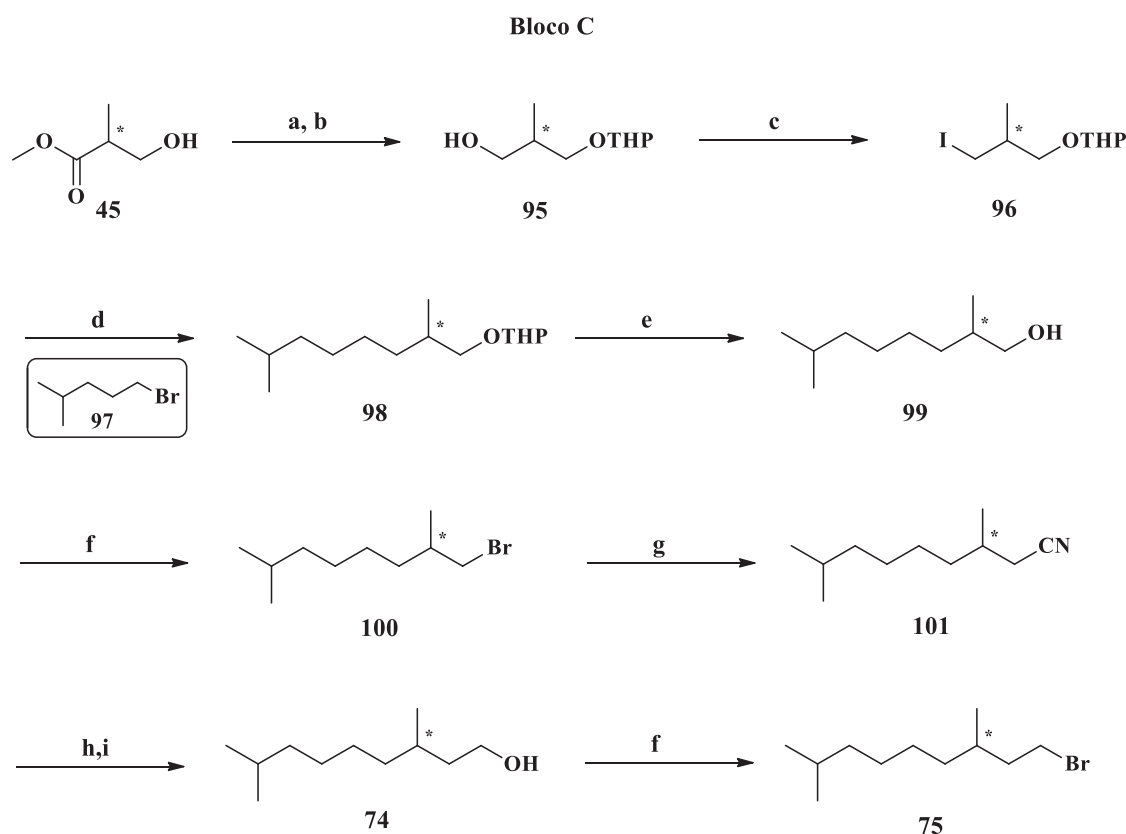
A partir destes resultados, voltamos nosso interesse para a síntese dos estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin*. Para isto foi elaborada a síntese enantiosseletiva do brometo **75** e realizada a resolução enzimática dos dióis **57**.

### 3.6 SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DO BROMETO **75** (BLOCO C)

Parte deste trabalho de doutorado foi desenvolvido no Laboratório de Insetos, Artrópodes e Ecologia Química da Universidade da Califórnia, em Riverside, nos Estados Unidos, sob supervisão do Prof. Dr Jocelyn Millar durante a realização do *Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior* (PDSE-CAPES). Durante este período foi elaborada outra estratégia para a obtenção dos enantiômeros (*R*)- e (*S*)- do brometo **75**, definido como Bloco C, para posterior formação dos respectivos sais de fosfônio (*R*)- e (*S*)-**92** para o acoplamento via

olefinação de Wittig. Nesta proposta, a síntese das duas formas enantioméricas do brometo **75**, foi planejada partindo-se dos reagentes comerciais (*R*)- e (*S*)-hidroxi-2-metilpropionato de metila (**45**), determinando assim a configuração absoluta da ramificação metílica na posição-8 do álcool **A** (Esquema 30). Do mesmo modo como o  $\beta$ -citronelol (**39**), este reagente é bastante utilizado na síntese de feromônios, pois é muito versátil para a construção de diversos compostos, devido a fácil funcionalização dos seus grupos terminais (MORRIS, et al., 2005; SCHMIDT, et al., 2009 e 2010; SOLDI, SZCZERBOWSKI e ZARBIN, 2018).

**Esquema 30:** Rota sintética desenvolvida para a obtenção dos brometos (*R*)- e (*S*)-**75**



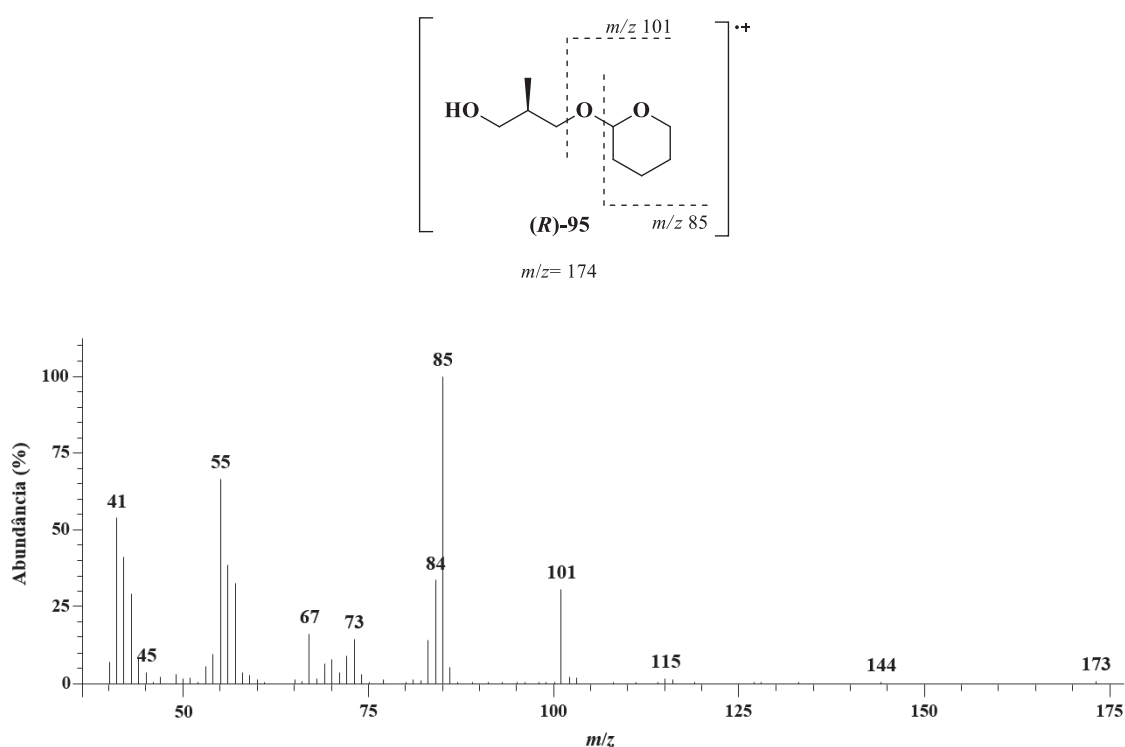
**Condições:** **a)** DHP, *p*-TSA, Et<sub>2</sub>O, t. a., 18 h **b)** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, t. a., 18 h, (83% para (*R*)-**95**) **c)** I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, imizadol, DCM, t. a., 4 h (60% para (*S*)-**96**) **d)** 1. Mg, (**97**), THF, t. a. 2. (*S*)-**96**, THF, CuI, -78°C. t. a. 18 h, (84% para (*R*)-**98**) **e)** *p*-TSA, MeOH, t. a., 48 h, (98% para (*R*)-**99**) **f)** CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM (98% para (*R*)-**100** e (*R*)-**75**) **g)** NaCN, DMF, 50°C, 2 h (53% para (*R*)-**101**) **h)** HCl, EtOH, 50°C, 72 h **i)** LiAlH<sub>4</sub>, THF, t. a., 2 h (65% para o (*R*)-**74**)

Iniciou-se a proposta sintética com a preparação do brometo (*R*)-**75**, para isto, foi realizada a proteção da hidroxila do álcool (*S*)-**45** com diidropirano (DHP) sob catálise ácida em diclorometano à temperatura ambiente (BERNADY, et al., 1979). Após a finalização da reação, o bruto reacional foi submetido à reação com hidreto de alumínio e lítio, sem etapas de

purificação e caracterização prévia. A redução da função éster ocorreu em temperatura ambiente, fornecendo o álcool (*R*)-**95** em 83 % de rendimento (TAI, et al., 2002).

A confirmação da proteção e redução foi realizada por análises espectrométricas e espectroscópicas. No espectro de massas do álcool (*R*)-**95** observou-se o pico do íon molecular como [M-1] com  $m/z$  173 e o par de fragmentos característicos de  $m/z$  85 e  $m/z$  101 referentes ao grupo de proteção inserido (THP) (Figura 45).

**Figura 45:** Espectro de massas (70eV) do composto (*R*)-**95**



O álcool (*R*)-**95** também foi caracterizado pelas análises dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e pelo espectro obtido na região do infravermelho. Devido a formação de diastereoisômeros pela presença do grupo tetraidropiranyl, que apresenta um centro estereogênico, torna-se difícil a interpretação dos sinais principalmente no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  é mais fácil a caracterização dos sinais, como por exemplo os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  99,1 e 98,9 referentes ao carbono cetálico e em  $\delta_{\text{C}}$  66,4 e 66,3 referentes aos carbonos metilênicos carbinólicos confirmam a formação do composto (*R*)-**95**.

Em seguida, para posterior etapa de acoplamento via  $\text{S}_{\text{N}}2$  do reagente de Grignard do brometo **97** optou-se por sintetizar o iodeto (*S*)-**96** utilizando a mesma metodologia empregada para a síntese do iodeto 2,4-*sin*-**91** (Esquema 27) (WANG, DONG e LAROCK, 2003). Após

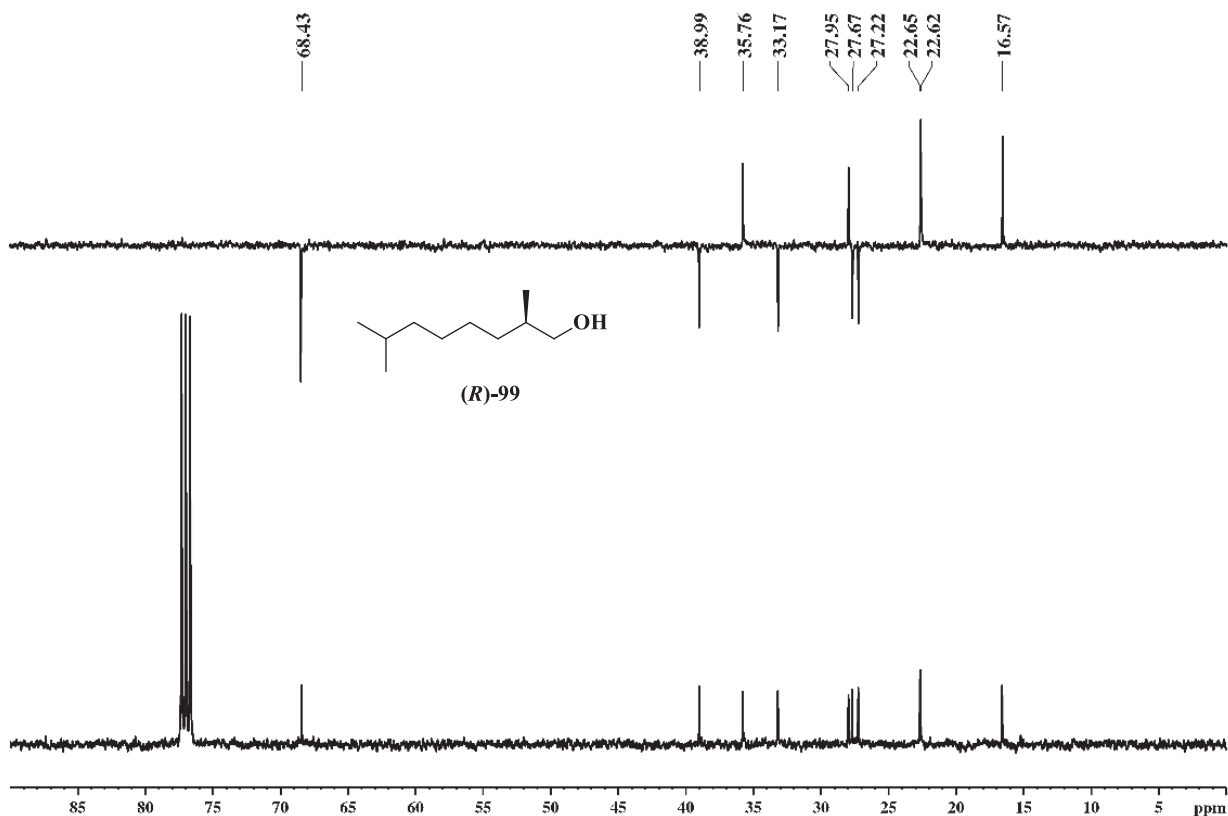
purificação, o iodeto (*S*)-**96**, obtido em 60 % de rendimento foi caracterizado pelas análises de seu espectro de massas e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Comparando os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  do álcool (*R*)-**95** e o iodeto (*S*)-**96**, observou-se a ausência dos sinais dos carbonos metilênicos carbinólicos em  $\delta_{\text{C}}$  66,4 e 66,3 e o aparecimento dos sinais referentes ao carbono ligado diretamente ao iodo em  $\delta_{\text{C}}$  17,8 e 17,6, que sofrem diretamente o efeito do átomo pesado, encontrando-se mais blindados.

O reagente de Grignard do brometo **97** foi gerado nas mesmas condições utilizadas para a formação do reagente de Grignard do brometo **72** (ECKERT, 1987). A reação de acoplamento entre as espécies (*S*)-**96** e o reagente de Grignard do brometo **97** foi realizada empregando as condições reacionais já mencionadas neste trabalho (Esquema 22). O composto resultante do acoplamento ((*R*)-**98**) obtido em 84 % de rendimento, foi caracterizado pelo espectro de massas e pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

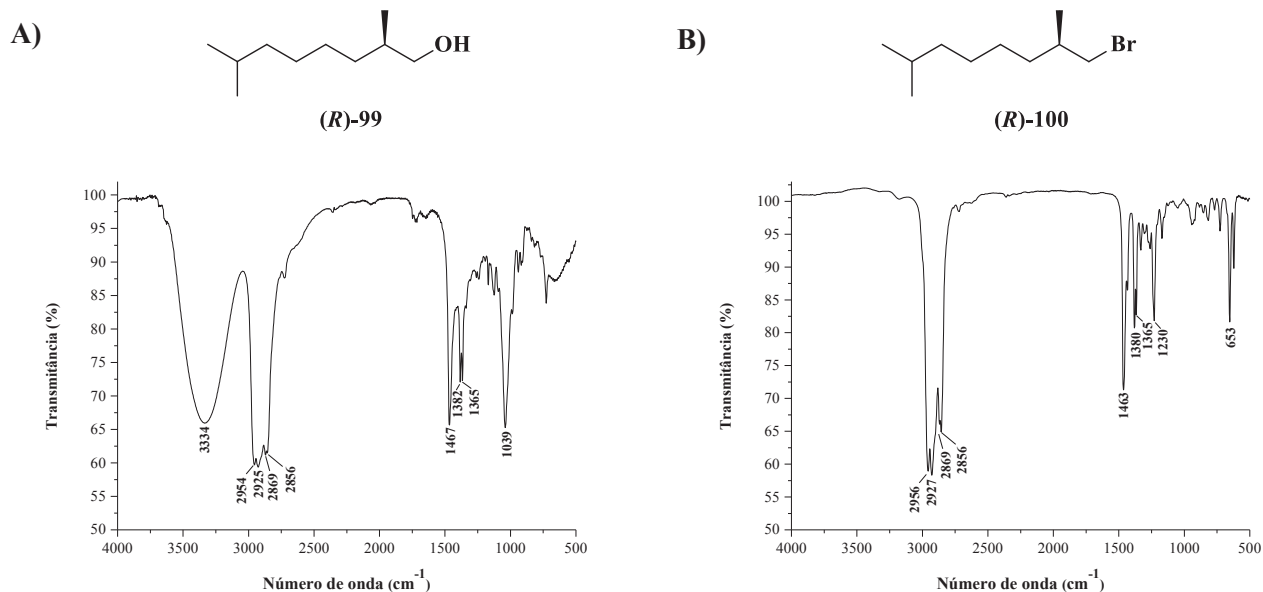
Em seguida o composto (*R*)-**98** foi submetido à reação de desproteção do THP, em metanol sob catálise ácida à temperatura ambiente (COREY, NIWA e KNOLLE, 1978). O bruto reacional resultante da desproteção foi destilado utilizando-se um aparato *Kugelrohr*, fornecendo o álcool (*R*)-**99** em 98 % de rendimento. Dentre as análises realizadas para a caracterização do álcool ((*R*)-**99**), temos por exemplo a ausência dos sinais característicos do grupo THP em todas as análises realizadas. No espectro de massas temos a ausência dos fragmentos de  $m/z$  85 e  $m/z$  101, já no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  temos a ausência dos hidrogênios do grupo protetor, podendo visualizar claramente o sinal referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos à hidroxila entre  $\delta_{\text{H}}$  3,4 e 3,5, com típico acoplamento de hidrogênios diastereotópicos. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também foi observada a ausência dos sinais referentes ao grupo THP em  $\delta_{\text{C}}$  99,0 e 98,7 referentes ao carbono cetálico bem como dos carbonos metilênicos do grupo protetor, conforme pode ser observado na Figura 46.

**Figura 46:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-99



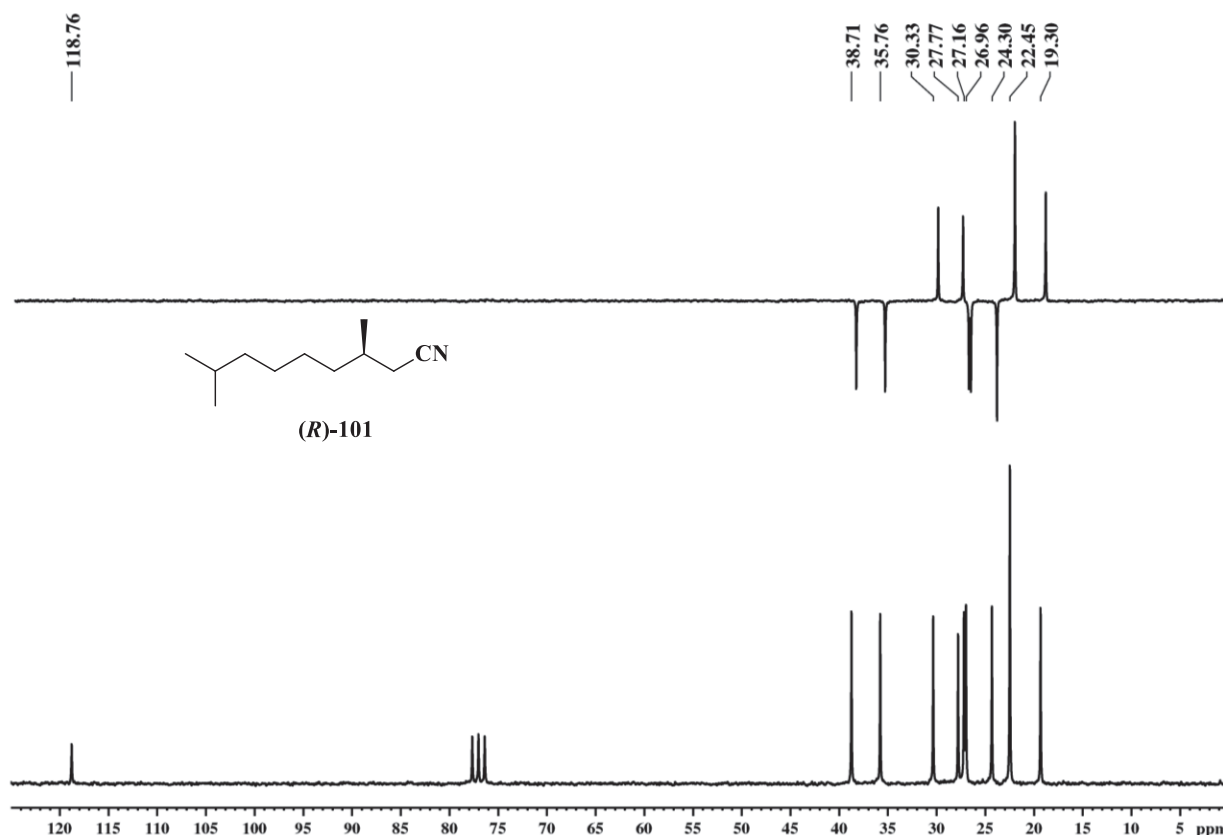
Em sequência, foi sintetizado o brometo (*R*)-100, empregando novamente as condições reacionais otimizadas, via reação de Appel (Esquema 10) (APPEL, 1975). O brometo ((*R*)-100) foi então caracterizado por todas as análises espectroscópicas e por seu espectro de massas. No espectro de massas têm-se o mesmo comportamento observado para o brometo *rac*-75, pela influência do isótopo  $^{81}\text{Br}$ , observando picos de intensidade próxima para os fragmentos que apresentam o átomo de bromo. Comparando os espectros obtidos na região do infravermelho, entre o álcool (*R*)-99 e o brometo (*R*)-100, têm-se a ausência da banda larga do estiramento O-H em  $3334\text{ cm}^{-1}$  e a presença do estiramento C-Br em  $653\text{ cm}^{-1}$  (Figura 47).

**Figura 47:** A) Espectro obtido na região do infravermelho para A) álcool (*R*)-99, B) brometo (*R*)-100



Partindo-se do brometo (*R*)-100 foi sintetizada a nitrila (*R*)-101, a partir da reação de (*R*)-100 com cianeto de sódio sob aquecimento em DMF, que forneceu após a finalização da reação, o composto (*R*)-101 puro em 53 % de rendimento, sem etapas adicionais de purificação como cromatografia em coluna (ZHAI, et al., 2016). Dentre as análises realizadas para sua caracterização, pôde-se destacar o sinal fino e de média intensidade referente ao estiramento da ligação  $C\equiv N$  em 2246 cm<sup>-1</sup>, no espectro de infravermelho. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C destacamos o sinal em  $\delta_C$  118,8 referente ao carbono da nitrila (Figura 48).

**Figura 48:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-**101**

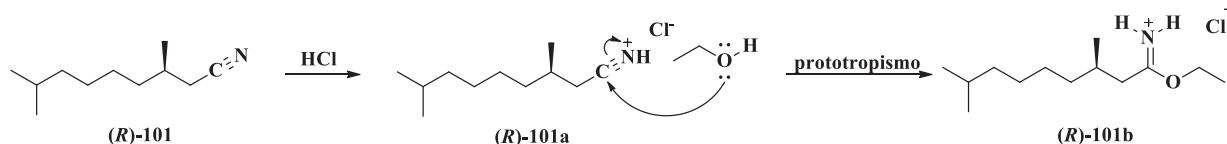


O álcool (*R*)-**74** foi obtido a partir de duas etapas sintéticas realizadas sequencialmente sem procedimentos de purificação e caracterização. Primeiramente foi realizada a reação de Pinner a partir da reação da nitrila (*R*)-**101** com ácido clorídrico em etanol, que forneceu um éster etílico (ROOS e EFFENBERGER, 1999).

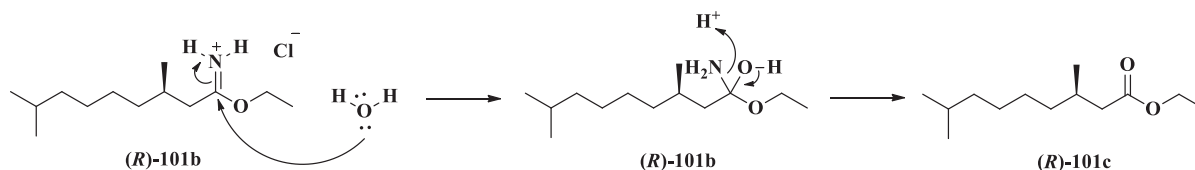
Dentre as variações da reação de Pinner, desenvolvida em 1877, a partir da formação do sal de Pinner (hidrocloreto de imino éter), este pode ser convertido à ésteres a partir da hidrólise em meio ácido. O mecanismo proposto para esta conversão da nitrila (*R*)-**101** para o respectivo éster etílico inicia-se com a protonação da nitrila ((*R*)-**101**), formando o cátion nitrílio (*R*)-**101a** seguida da adição nucleofílica do etanol, transferência de próton e formação do sal de Pinner ((*R*)-**101b**) e pôr fim a hidrólise do sal de Pinner e formação do éster etílico ((*R*)-**101c**) (Esquema 31) (LI, 2010; PFAFF, NEMECEK e PODLECH, 2013).

**Esquema 31:** Mecanismo da reação de Pinner para formação do éster etílico (*R*)-**101c**

1. Protonação da nitrila e formação do imino éter



2. Hidrólise do imino éter e formação do éster etílico



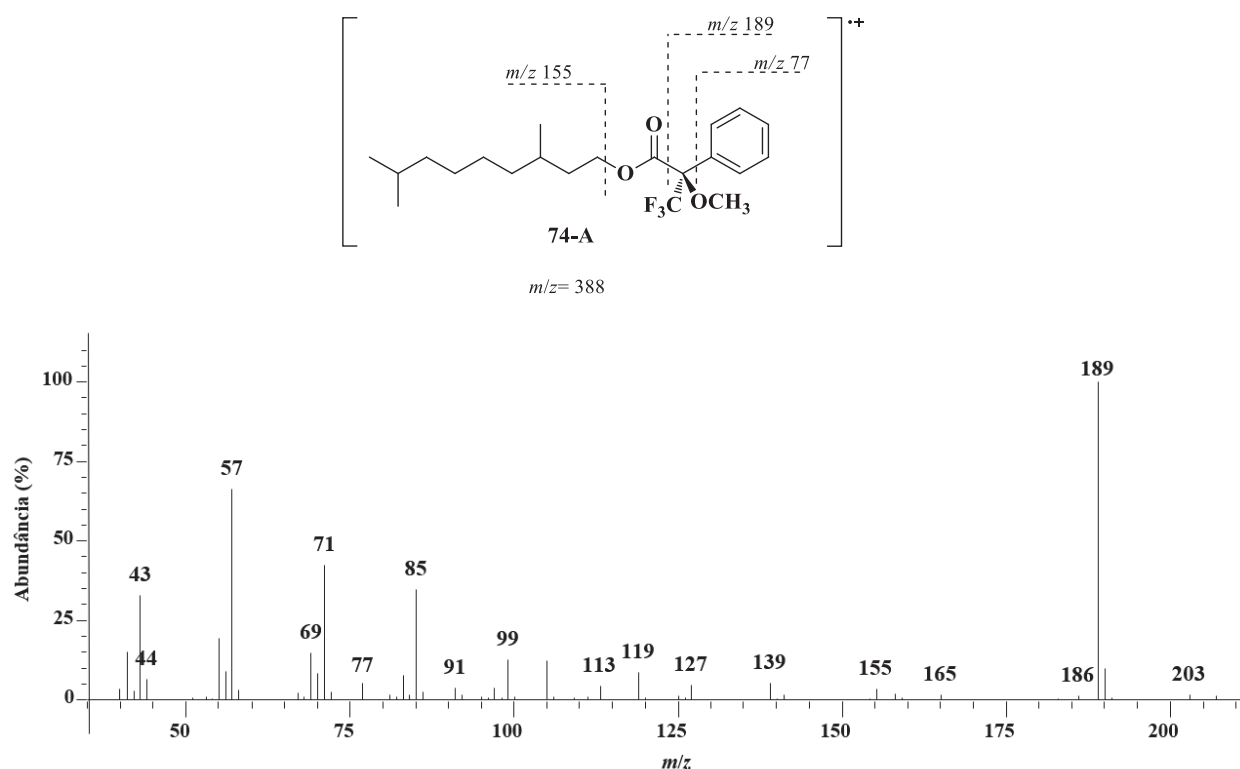
A formação do éster etílico (*R*)-**101c** foi acompanhada pela análise via CG-DIC observando-se um composto com maior tempo de retenção quando comparado à nitrila (*R*)-**101**. Mesmo após 72 h de reação sob aquecimento, não foi observado o consumo total da nitrila ((*R*)-**101**), optando-se pela finalização da reação e o bruto reacional foi submetido diretamente à redução com hidreto de alumínio e lítio, sem a realização de etapas adicionais de purificação. O álcool (*R*)-**74** foi obtido em 65 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna.

A formação do álcool ((*R*)-**74**) foi confirmada pela comparação das análises realizadas para o álcool *rac*-**74**, sintetizado a partir do  $\beta$ -critonelol *rac*-**39** (Bloco A), apresentado no Esquema 10, bem como o brometo (*R*)-**75**, sintetizado empregando as mesmas condições para bromação já apresentadas (reação de Appel), finalizando a proposta sintética de construção do Bloco C (Esquema 30).

A confirmação da pureza enantiomérica do brometo (*R*)-**75** foi realizada pela análise via CG-DIC do derivado formado a partir da reação do álcool (*R*)-**74** com o reagente de Mosher (*R*)-**62** sob condições de análise semelhante ao utilizado para a separação dos estereoisômeros do derivado **E**. Esta estratégia foi empregada devido ao insucesso de resolução dos brometos, bem como dos álcoois utilizando-se uma fase estacionária quiral em cromatografia à gás. Desta forma foi sintetizado o derivado denominado como **74-A**, partindo-se do álcool *rac*-**74** (bloco A) e do álcool (*R*)-**74** (bloco C), e este foi caracterizado pela análise de seu espectro de massas, observando-se os mesmos fragmentos já descritos, tais como  $m/z$  77 e  $m/z$  189 (Figura 49).



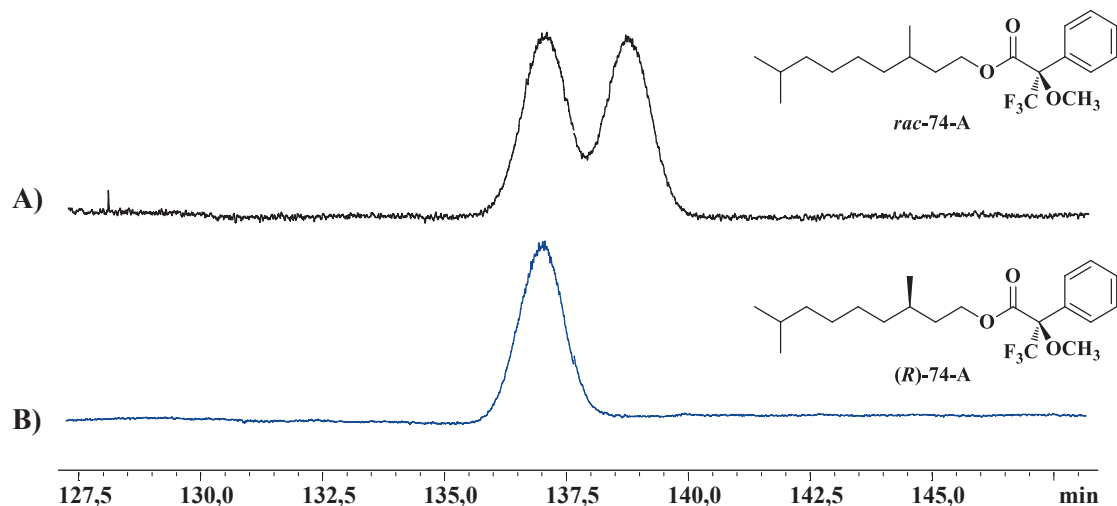
**Figura 49:** Espectro de massas (70eV) do derivado **74-A**



Comparando os cromatogramas obtidos dos derivados *rac*-**74-A** e (*R*)-**74-A** foi possível verificar que não houve perda de excesso enantiomérico durante as reações empregadas partindo-se do éster (*S*)-**45**, comercialmente disponível com *ee* de 98%. Devemos ressaltar aqui que não há racemização nas condições empregadas na reação de Appel, sendo confiável os resultados obtidos partindo-se dos álcoois **74** (Figura 50). Os valores de  $[\alpha]_D$  de todos os compostos quirais obtidos no bloco C ainda serão determinados.

Com a obtenção do brometo (*R*)-**75**, encerra-se a proposta sintética definida como Bloco C, apresentada no Esquema 30. Mesmo com a disponibilidade do éster de Roche (*R*)-**45**, que forneceria o outro enantiômero desejado do brometo, o (*S*)-**75**, aplicando-se a mesma sequência reacional, neste momento, optou-se por trabalhar inicialmente com o brometo (*R*)-**75** na expectativa de algum indício quando a configuração absoluta da ramificação metílica da posição-8.

**Figura 50:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–120°C: 10°C/min, 120–130°C: 0.01°C/min, 130–230°C: 10°C/min) do derivado **74-A** **A)** A partir do álcool *rac*-**74**, **B)** A partir do álcool (*R*)-**74**

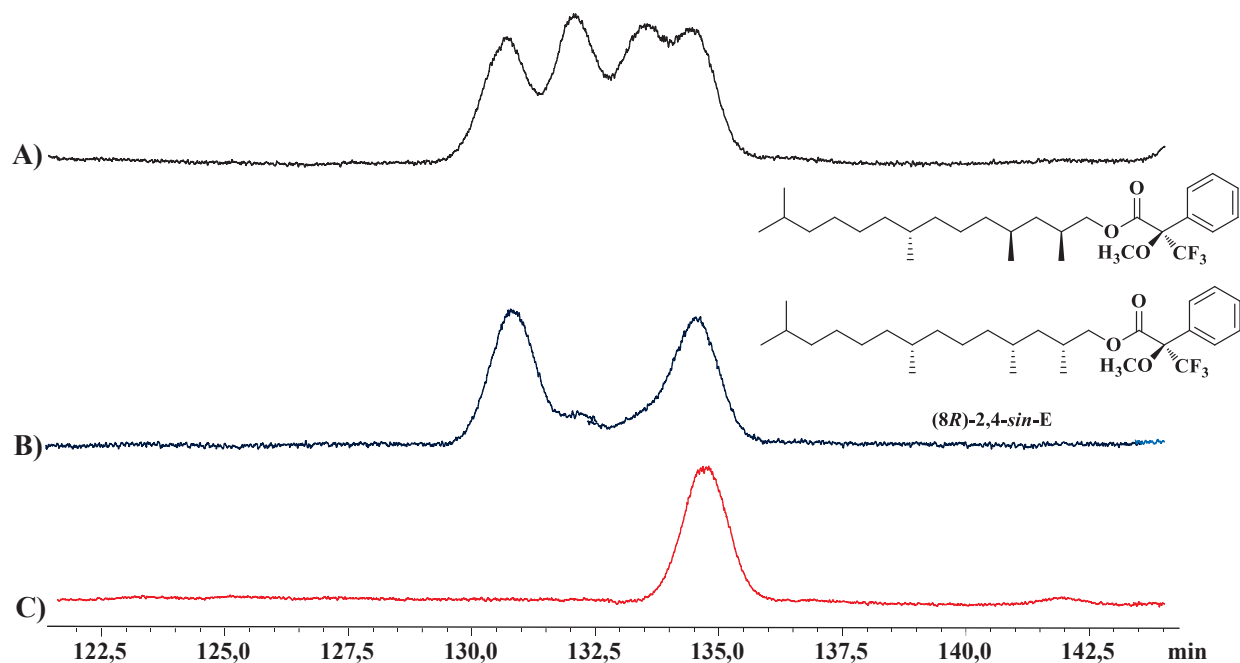


### 3.7 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO ENTRE OS BLOCOS C E B – CAMINHO B2

A fim de definir a estereoquímica da posição-8 do álcool **A**, foi realizado o acoplamento via olefinação de Wittig do sal de fosfônio (*R*)-**92**, sintetizado a partir do brometo (*R*)-**75**, com o aldeído 2,4-*sin*-**93**, nas mesmas condições empregadas anteriormente (Esquema 28). Então, após as etapas de desproteção e hidrogenação, o álcool (8*R*)-2,4-*sin*-**A** foi derivatizado com o isômero (*R*)-**62** do reagente de Mosher. O derivado (8*R*)-2,4-*sin*-**E** foi analisado via cromatografia em fase gasosa e por comparação com o cromatograma do derivado proveniente do extrato de *P. stictica* podemos confirmar que a configuração absoluta da ramificação metílica da posição-8 é *R* (Figura 51).

A partir da confirmação da configuração absoluta da ramificação metílica da posição-8 como sendo *R*, não houve a necessidade de desenvolver a síntese do brometo (*S*)-**75**.

**Figura 51:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado **E** **A)** A partir do álcool 2,4-*sin*-**A**, **B)** A partir do álcool (8*R*)-2,4-*sin*-**A**, **C)** Extrato *P. stictica*.

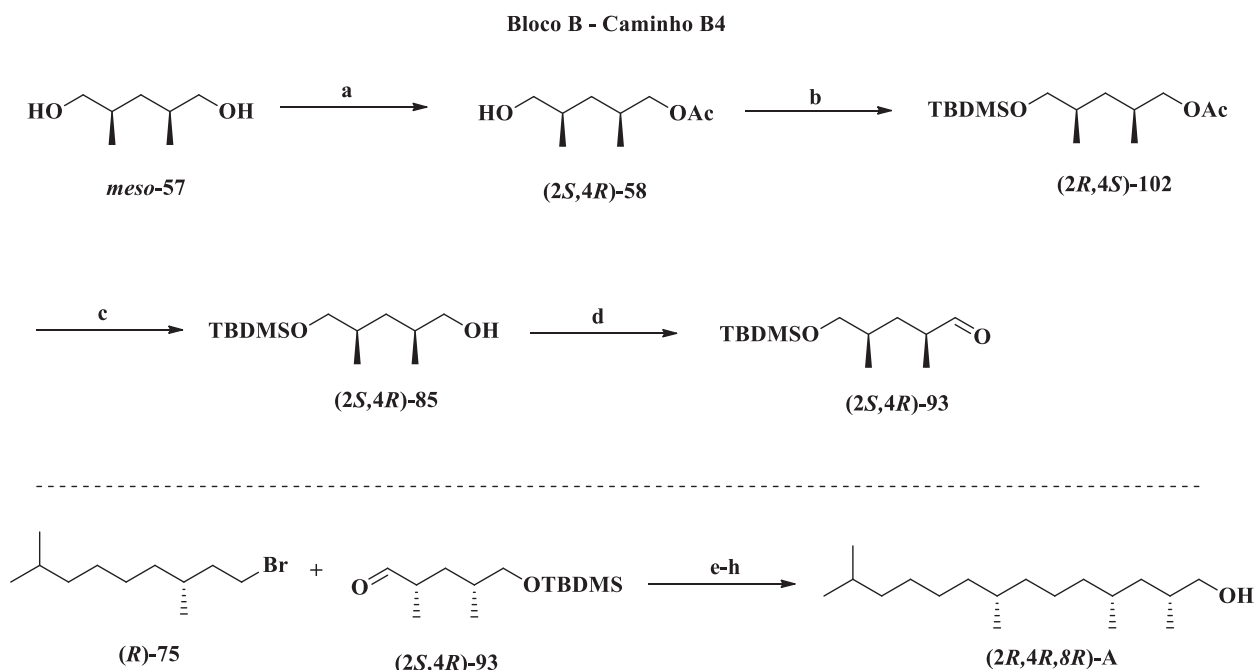


Partindo-se da proposta biossintética (Esquema 25) de que todas as ramificações metílicas possuiriam a mesma configuração, devido a manutenção da especificidade enzimática durante a biossíntese do feromônio, e com a confirmação da estereoquímica da posição-8 como sendo *R*, decidimos sintetizar primeiramente o estereoisômero de configuração (2*R*,4*R*,8*R*)-**A**. Para isto, foi realizado o estudo da resolução cinética enzimática partindo-se dos dióis *meso*-**57**.

### 3.8 SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DO DERIVADO (2*S*,4*R*)-**94** (BLOCO B – CAMINHO B4)

Com o objetivo de sintetizar o derivado (2*S*,4*R*)-**85** que forneceria as ramificações metílicas nas configurações 2*R* e 4*R*, foi utilizada a estratégia de dessimetrização do diol *meso*-**57** por meio de uma resolução cinética enzimática utilizando-se a lipase PPL, empregando a metodologia descrita por Lin e Xu (Esquema 32) (LIN e XU, 1996).

**Esquema 32:** Rota sintética desenvolvida para a obtenção do aldeído (2*S*,4*R*)-**93** e posterior acoplamento com o brometo (*R*)-**75** via olefinação de Wittig



**Condições:** **a)** acetato de vinila, PPL, THF, 28°C, 5 h. (46% de conversão, 90 % *ee*) **b)** TBDMSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM, t. a., 4 h. (87%) **c)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 40°C, 18 h. (92%) **d)** DCM, tampão pH 8,6, KBr, TEMPO, 0°C. 2. NaOCl, 1 h (96 %) **e)** ((*R*)-**75**), PPh<sub>3</sub> **f)** 1. ((*R*)-**92**), *n*-BuLi, THF, -78°C. 2. ((2*S*,4*R*)-**93**), -78°C, 1 h, t. a., 12 h. **g)** TBAF, THF, 50°C, 1 h. **h)** H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, t. a., 1 h. (21 %).

Seguindo o protocolo para a monoacetilação, o diol *meso*-**57** foi submetido à reação com acetato de vinila em THF, na presença da enzima PPL (LIN e XU, 1996). A reação foi mantida sob leve agitação à 28°C, sendo o consumo do diol (*meso*-**57**) acompanhado via CG-DIC, totalizando 5 horas de reação. Após este tempo, a reação foi filtrada para remoção da enzima e o bruto reacional foi submetido à cromatografia em coluna, fornecendo o monoacetato (2*S*,4*R*)-**58** em 46 % de conversão.

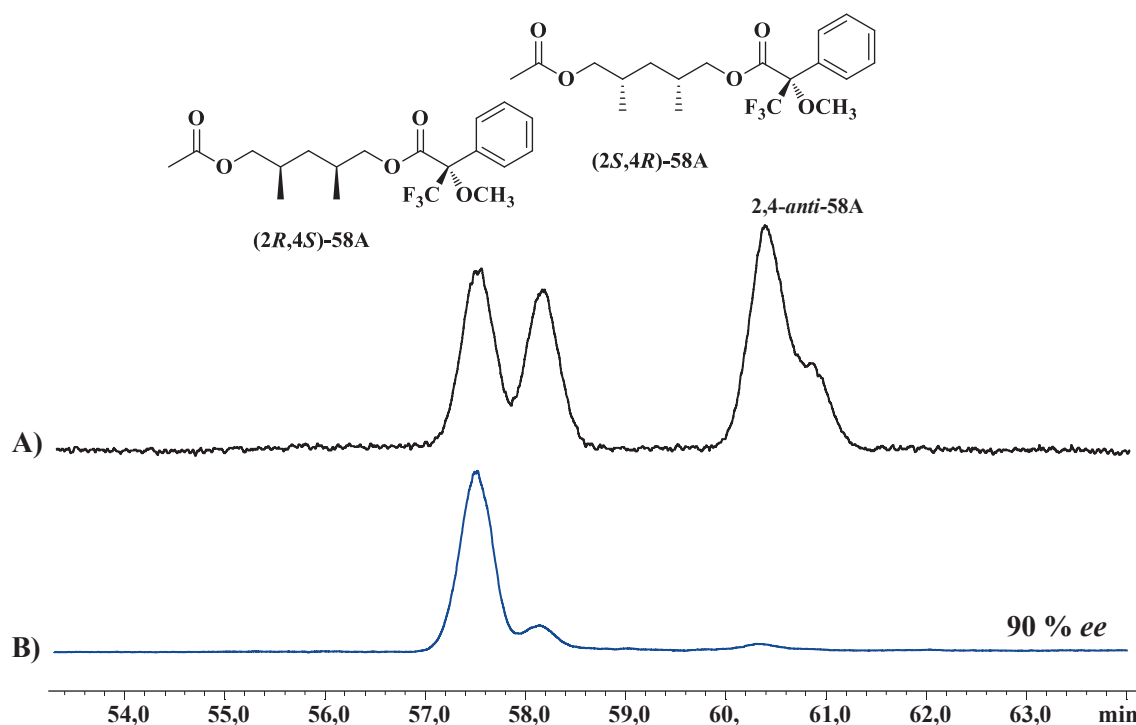
No artigo utilizado como referência o excesso enantiomérico foi determinado a partir da análise via CLAE e por RMN, do derivado formado com o reagente de Mosher (**62**) (LIN e XU, 1996). Devido ao sucesso na separação dos estereoisômeros do derivado **E**, sintetizado a partir do álcool **A** (Figura 44 e Figura 51) e do derivado **75-A** (Figura 50), optou-se por empregar a mesma estratégia.

Assim, foi sintetizado o derivado denominado como **58-A** a partir da microderivatização do monoacetato *rac*-**58**, obtido mesmo em baixa quantidade no

desenvolvimento do bloco B - caminho B1 (Esquema 18), e a partir do composto (2*S*,4*R*)-**58**, sintetizado via reação enzimática (Esquema 32) com o reagente de Mosher (*S*)-**62**. Novamente, o derivado obtido (**58-A**) foi caracterizado pelo seu espectro de massas, observando-se os fragmentos característicos provenientes do derivatizante ((*S*)-**62**), de *m/z* 77 e *m/z* 189.

O excesso enantiomérico foi calculado a partir da razão das áreas para cada enantiômero 2,4-*sin* do derivado **58-A**, obtendo-se 90 % de *ee*, comprovando a alta especificidade da enzima PPL (Figura 52).

**Figura 52:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–160°C: 10°C/min, 160–170°C: 0.01°C/min, 170–230°C: 10°C/min) do derivado **58-A** A) A partir do monoacetato *rac*-**58**, B) monoacetato (2*S*,4*R*)-**58**



O monoacetato (2*S*,4*R*)-**58** foi caracterizado em comparação com as análises obtidas para o composto *rac*-**58**, porém no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  não há a duplicação dos sinais verificada anteriormente devido a presença de diastereoisômeros (Figura 25). Em seguida foi realizada a proteção da hidroxila com TBDMSCl em DCM, na presença de trietilamina como base e DMAP como catalisador nucleofílico, fornecendo o composto (2*R*,4*S*)-**102** em 87% de rendimento (CHAUDHARY e HERNANDEZ, 1979).

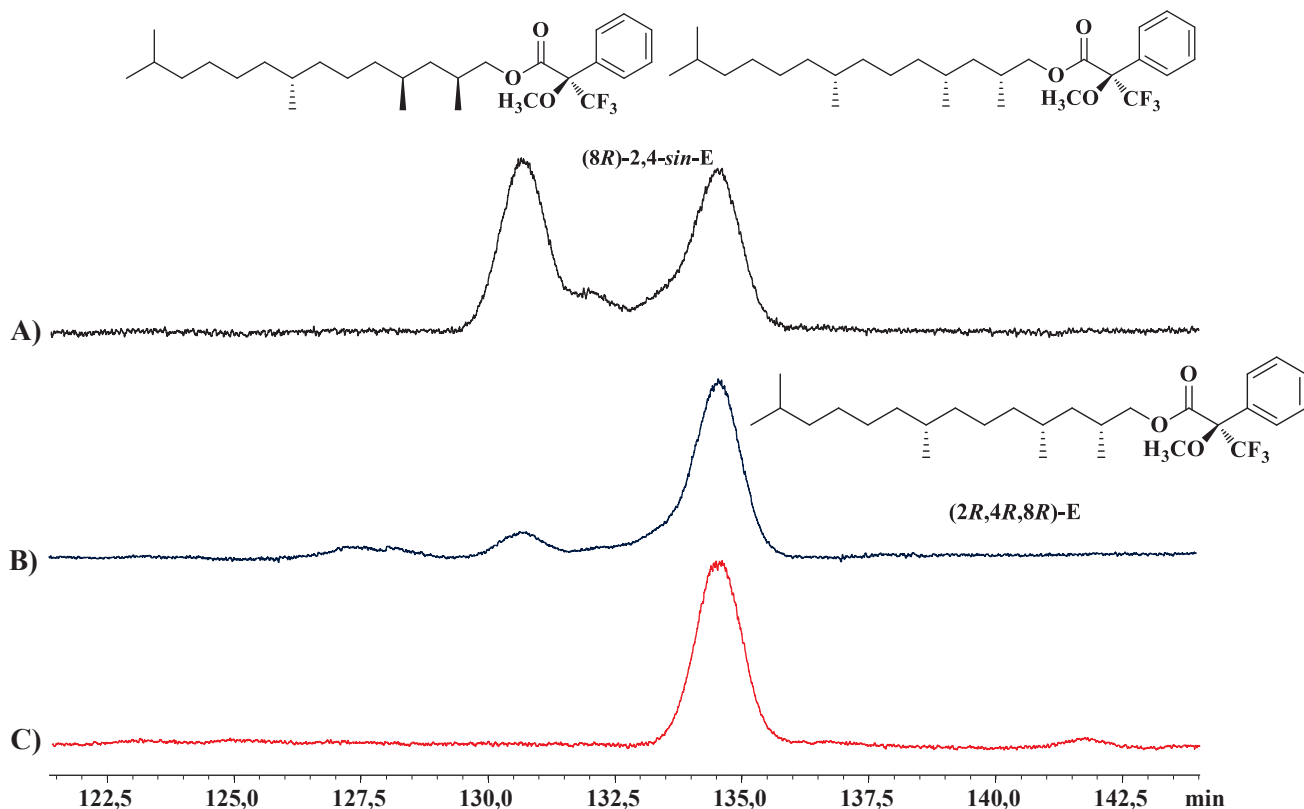
A inserção do grupo TBDMS foi confirmada nas análises do espectro de massa e de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Nos espectros de RMN observou-se a presença dos hidrogênios metílicos no

RMN de  $^1\text{H}$  e dos carbonos metílicos ligado diretamente ao átomo de silício no RMN de  $^{13}\text{C}$  na mesma região do observado para o derivado **85** sintetizado anteriormente.

Em seguida o derivado (2*R*,4*S*)-**102** foi submetido à reação com carbonato de potássio em metanol, para a hidrólise do grupo acetato (FUJITA e MORI, 2001). A reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação até observa-se o consumo do composto (2*R*,4*S*)-**102**, fornecendo o derivado (2*S*,4*R*)-**85** em 92 % de rendimento. Assim, o álcool ((2*S*,4*R*)-**85**) foi submetido às mesmas etapas reacionais para o acoplamento com o sal de fosfônio (*R*)-**92**, via olefinação de Wittig, descritas no Esquema 28. Após a sequência de desproteção e hidrogenação, foi obtido o enantiômero desejado (2*R*,4*R*,8*R*)-**A**.

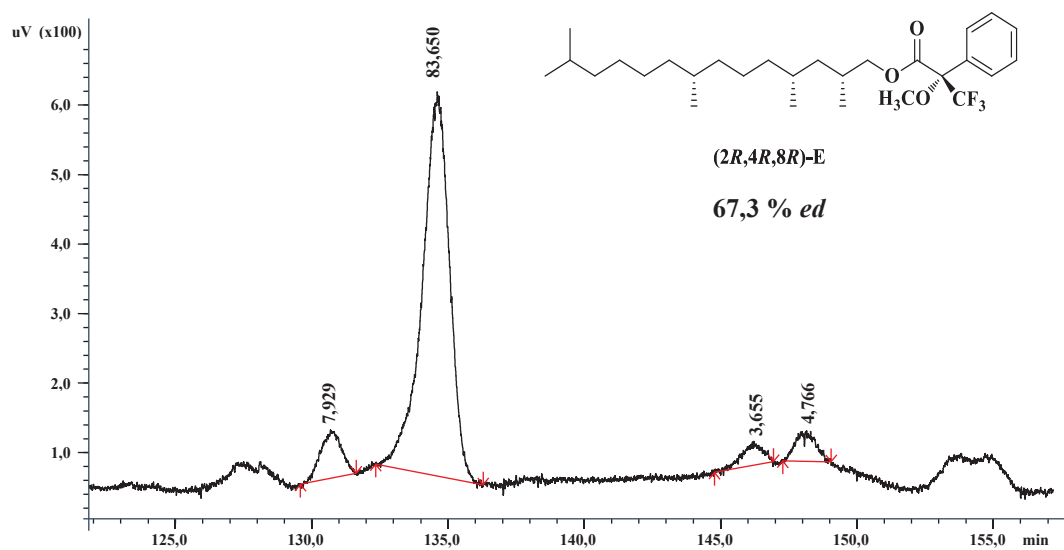
A fim de determinar se a configuração absoluta do feromônio de *P. stictica* seria 2*R*,4*R*,8*R* foi realizada a derivatização do isômero (2*R*,4*R*,8*R*)-**A** sintético com o reagente de Mosher (*R*)-**62**, fornecendo assim o derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-**E**. Este por sua vez foi submetido à análise via CG-DIC nas mesmas condições utilizadas anteriormente (Figura 44 e Figura 51). Pela comparação dos cromatogramas da mistura de isômeros (8*R*)-2,4-*sin*-**E** (Figura 53A), que confirmou anteriormente a configuração absoluta da ramificação metílica da posição-8, com o derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-**E** (Figura 53B) e o derivado proveniente do extrato de *P. stictica* (Figura 53C), foi possível confirmar a configuração absoluta do feromônio de *P. stictica* como sendo 2*R*,4*R*,8*R*, por apresentar o mesmo tempo de retenção do composto sintetizado. Assim, podemos concluir que a proposta biossintética elaborada (Esquema 25) condiz com o que foi observado experimentalmente, no qual todas as ramificações metílicas possuem a mesma orientação com a correlação 2,4,8-*sin*.

**Figura 53:** Cromatogramas obtidos via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado **E** A) A partir do álcool (8*R*)-2,4-*sin*-**A**, B) A partir do álcool (2*R*,4*R*,8*R*)-**A**, C) Extrato *P. stictica*.



Analisando o cromatograma do derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-**E** foi possível observar a manutenção da razão diastereoisomérica entre os estereoisômeros com configuração relativa 2,4-*sin* e 2,4-*anti*, adquirida na separação dos diastereoisômeros *meso*-**59** e *anti*-**59** do anidrido 2,4-dimetilglutárico (Figura 33). Também pode-se observar a conservação da razão enantiomérica entre os isômeros com configuração 2,4-*sin*, resultante da resolução cinética enzimática realizada partindo-se do diol *meso*-**57** que forneceu o monoacetato (2*S*,4*R*)-**58** em 90 % de *ee* (Figura 52). Assim, a partir das áreas de cada diastereoisômero (2*R*,4*R*,8*R*)-**E** foi possível calcular que o álcool (2*R*,4*R*,8*R*)-**A** foi obtido com 67,3 % de excesso diastereoisomérico (Figura 54).

**Figura 54:** Cromatograma obtido via CG-DIC em coluna VF-23ms (Condições: 50–148°C: 10°C/min, 148–158°C: 0.01°C/min, 158–230°C: 10°C/min) do derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-**E**





## **4. MATERIAS E MÉTODOS**

### **4.1 GENERALIDADES**

Os reagentes e solventes utilizados nas reações foram tratados, quando necessário, seguindo-se métodos descritos na literatura (ARMAREGO e CHAI, 2006) . Os solventes utilizados nas reações foram evaporados em um evaporador rotativo IKA, modelo RV 10 Basic, operando à pressão reduzida.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de vidro (2 cm x 5 cm) utilizando-se sílica gel 60G Merck® e em placas de sílica gel (250 µm– UV<sub>254</sub>) suspensas em alumínio (20 x 20 cm) da Whatman®. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366 nm. Também foram utilizados como reveladores, iodo ressublimado e/ou soluções de vanilina, de 2,4-dinitrofenilhidrazina ou ácido fosfomolibdico, seguido de aquecimento.

Nas separações via cromatografia em coluna clássica, foi utilizada sílica gel 230-400 mesh Merck®.

### **4.2 MÉTODOS DE ANÁLISE**

#### **4.2.1 Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM)**

As análises em CG-EM foram realizadas em um espectrômetro Shimadzu QP2010 Plus, em modo de ionização por impacto de elétrons a 70eV, acoplado à um cromatógrafo de fase gasosa Shimadzu CG-2010. As amostras foram eluídas em uma coluna capilar RTX-5 (30m X 0,25mm d.i. X 0,25µm de espessura de filme; Restek Chromatography Products, EUA). Foi utilizado hélio como gás de arraste e diferentes programações de temperatura para as análises realizadas.

#### **4.2.2 Cromatografia em fase gasosa acoplada à detector por ionização de chama (CG-DIC)**

As análises em CG-DIC foram realizadas em um cromatógrafo de fase gasosa Shimadzu Nexis CG2030 e um cromatógrafo de fase gasosa Shimadzu CG-2010. Foram utilizadas as colunas capilares: SLB-5ms (30m X 0,25mm d.i. X 0,25µm de espessura de filme; Supelco), RTX-WAX (30m X 0,25mm d.i. X 0,25µm de espessura de filme; Restek) e FACTOR FOUR VF-23ms (30m X 0,25mm d.i. X 0,25µm de espessura de filme; Agilent). Foi utilizado hélio como gás de arraste e diferentes programações de temperatura para as análises realizadas.

#### **4.2.3 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)**

As análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas em três equipamentos: um espectrômetro de RMN marca Bruker, modelo ARX-200<sup>®</sup> (UFPR), operando a 200 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 50 MHz ( $^{13}\text{C}$ ); um espectrômetro de RMN marca Bruker, modelo Avance Neo400 (UCR-Riverside), operando a 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 100 MHz ( $^{13}\text{C}$ ) e um espectrômetro de RMN marca Bruker, modelo Avance500 (UCR-Riverside), operando a 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 125 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram dados em ppm e o solvente utilizado foi  $\text{CDCl}_3$ , usando como referência interna tetrametilsilano (TMS) para o deslocamento no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Em alguns casos, o sinal residual do clorofórmio ( $\delta_{\text{H}}$  7.25) foi utilizado como referência interna no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , sendo que o sinal central do tripleto do  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.0) foi utilizando como referência interna no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . As constantes de acoplamento ( $J$ ) foram dadas em Hertz (Hz).

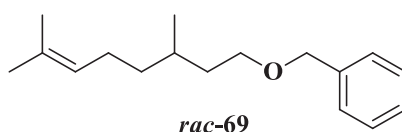
#### **4.2.4 Espectroscopia Vibracional na região do infravermelho (IV)**

A análises na região do infravermelho foram realizadas em um espectrômetro Vertex 70 (UFPR) com transformada de Fourier (IV-TF), com uma faixa espectral de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  com 32 scans e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Para a análise de substâncias sólidas foram utilizadas pastilhas de KBr, e para a análise das substâncias líquidas foi utilizada a técnica de formação de um filme ou lâmina de composto depositada sobre um cristal de KBr.

### 4.3 PROCEDIMENTOS PARA A SÍNTESE DOS COMPOSTOS

Os procedimentos descritos são referentes aos melhores resultados obtidos com relação à metodologia e rendimentos

#### 4.3.1 Preparação do 3,7-dimetil-1-benziloxioct-6-eno (*rac*-69)



Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e agitação magnética sob atmosfera de argônio, adicionou-se NaH (53,0 mmol; 1,26 g – 60 % em óleo mineral) em 15 mL de THF. A seguir, a suspensão foi resfriada a 0 °C e adicionou-se lentamente β-citronelol (3,02 g; 19,0 mmol) (*rac*-39), mantendo-se sob agitação por 1 hora. Após esse tempo, adicionou-se iodeto de sódio (1,9 mmol; 0.30g) e gota-a-gota brometo de benzila (3,25 g; 19,0 mmol) mantendo-se a 0 °C por 30 min. Em seguida, transferiu-se o sistema para um banho de óleo, mantendo-se sob agitação magnética e refluxo por 12 h. Após alcançar a temperatura ambiente, adicionou-se aproximadamente 40 mL de uma solução de ácido clorídrico (1 mol/L), a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 35 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila: 9,5/0,5, resultando no produto *rac*-69 em 90 % de rendimento (4,08 g; 16,5 mmol).

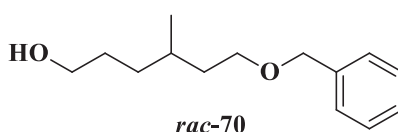
**EM (70 eV) *m/z* (%):** 246 (0,2), 161 (2), 155 (6), 138 (15), (137 (18), 123 (4), 121 (1), 111 (5), 109 (6), 99 (5), 95 (42), 92 (12), 91 (100), 82 (11), 81(84), 69 (77), 67 (17), 65 (13), 55 (19), 43 (10), 41 (28);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 3087, 3064, 3029, 2960, 2925, 2854, 1947, 1866, 1805, 1733, 1454, 1377, 1101, 1027, 734, 696;

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,88 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H); 1,06-1,50 (m, 5H); 1,60 (s, 3H); 1,68 (s, 3H); 1,90-2,05 (m, 2H); 3,46-3,54 (m, 2H); 4,50 (s, 2H); 5,04-5,14 (m, 1H); 7,17-7,43 (m, 5H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 138,7; 131,0; 128,2; 127,5; 127,4; 124,8; 72,8; 68,7; 67,9; 37,1; 36,7; 29,5; 25,6; 25,5; 25,4; 19,5; 17,5.

#### 4.3.2 Preparação do 6-(benziloxi)-4-metilhexan-1-ol (*rac*-70)



Em um balão de duas bocas, preparou-se uma solução do composto *rac*-69 (2,85 g; 11,6 mmol) em diclorometano (130 mL) e metanol (86 mL), resfriou-se à  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ . Em seguida, ozônio foi borbulhado ao meio reacional a um fluxo de  $4\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  por aproximadamente 35 minutos. O excesso de ozônio foi removido através de um fluxo de ar sob o meio reacional por 30 minutos a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Em seguida, adicionou-se  $\text{NaBH}_4$  em pequenas porções por aproximadamente 1 hora. Após atingir a temperatura ambiente, a reação permaneceu sob agitação por mais 1 hora. Cuidadosamente, adicionou-se uma solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada, permanecendo sob agitação por 30 minutos. O solvente foi removido no evaporador rotativo, e o meio reacional foi extraído com diclorometano (3 x 35 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila: 1/1, resultando no produto *rac*-70 em 98 % de rendimento (3,02 g; 11,3 mmol).

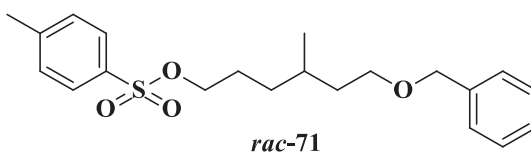
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 223 (0,4), 222 (2), 204 (0,1), 186 (0,1), 171 (0,2), 160 (0,2), 145 (0,6), 131 (2), 117 (1), 113 (4), 108 (15), 107 (69), 95 (13), 92 (26), 91 (100), 79 (9), 69 (16), 65(12), 55 (19), 43 (6), 41 (10);

**IV ( $\nu$  Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3379, 3087, 3064, 3029, 2931, 2866, 1949, 1868, 1811, 1720, 1454, 1365, 1099, 1074, 1058, 1027, 736, 698;

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,89 (d,  $J=6,40$  Hz, 3H); 1,07-1,72 (m, 7H); 3,50 (td,  $^1J=6,7$  Hz,  $^2J=1,5$  Hz, 2H); 3,59 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H); 4,49 (s, 2H); 7,25–7,35 (m, 5H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 138,5; 128,3; 127,6; 127,4; 72,8; 68,5; 63,1; 36,6; 32,9; 30,1; 29,6; 19,5.

#### 4.3.3 Preparação do 4-metilbenzenosulfonato de 6-(benziloxi)-4-metilhexila (*rac*-71)



A uma solução do álcool *rac*-70 (0,95 g; 4,3 mmol) em clorofórmio (5 mL) foram adicionados à 0°C, piridina (0,8 mL; 8,6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) catalítico e cloreto de tosilato (1,24 g; 6,5 mmol) em porções. A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 12 horas. Após esse tempo, foi adicionado solução de  $\text{CuSO}_4$  10%, e então a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secadas com sulfato de sódio anidro e concentradas em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 8:2, resultando no tosilato *rac*-71 em 60 % de rendimento (0,88 g; 2,35 mmol).

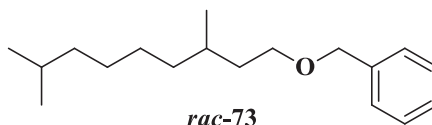
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 186 (4), 175(1), 174 (2), 173 (19), 172 (9), 155 (4), 133 (3), 131 (2), 120 (1), 113 (4), 108 (8), 107 (48), 106 (3), 105 (7), 104 (8), 98 (11), 97 (6), 96 (2), 95 (7), 92 (15), 91 (100), 89 (3), 83 (6), 81 (4), 79 (8), 77 (6), 71 (4), 70 (29), 69 (22), 68 (4), 67 (6), 65 (16), 57 (3), 56 (11), 55 (23), 51 (3), 44 (4), 43 (5), 42 (4), 41 (11);

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3087, 3064, 3031, 2956, 2927, 2869, 1733, 1718, 1598, 1454, 1361, 1176, 1097, 964, 916, 815, 736, 665, 555;

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** [0,83 (d,  $J=6,4$  Hz); 0,89 (d,  $J=6,4$  Hz); 3H]; 1,05-1,73 (m, 7H); 2,44 (s, 3H); [3,41-3,66 (m); 3,99 (t,  $J=6,5$  Hz); 4H]; [4,48 (s); 4,50 (s); 2H]; 7,26–7,36 (m, 7H); 7,75-7,81 (m, 2H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 144,6; 138,6; 133,2; 129,8; 128,3; 127,8; 127,6; 127,5; 72,9; 70,9; 68,3; 36,5; 32,5; 29,4; 26,4; 21,6; 19,3.

#### 4.3.4 Preparação do 1-benzilóxi-3,8-dimetilnonano (*rac*-73)



##### Preparação do reagente de Grignard não comercial:

O reagente de Grignard foi preparado pela adição lenta da solução do brometo **72** (2,40 g, 17,5 mmol) à uma suspensão de magnésio (0,47 g; 19,2 mmol) previamente seco e ativado com iodo em THF anidro (27 mL) sob temperatura ambiente, atmosfera de argônio e subsequente agitação por 1 hora.

##### Preparação da solução de tetraclorocuprato de dilítio ( $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ - 0,1 mol/L)

A um balão, previamente seco a 200 °C por 12 horas, equipado com agitação magnética, adicionou-se cloreto de lítio (0,13 g; 3 mmol). O sistema foi submetido a vácuo e aquecido a 120 °C por 12 horas. O vácuo foi cessado e argônio foi introduzido. Ao balão adicionou-se cloreto de cobre II anidro (0,21 g; 1,5 mmol) previamente submetido a vácuo por 12 horas, e o balão foi submetido a vácuo por mais 12 horas. A pressão foi equalizada com argônio e 15 mL de THF anidro foram adicionados, o sistema permaneceu sob agitação magnética por 1 hora. Essa solução foi armazenada sobre atmosfera de argônio, a temperatura ambiente.

##### Procedimento da reação de Grignard:

Uma solução contendo o tosilato *rac*-**71** (0,66 g; 1,8 mmol) em THF anidro (3,5 mL) foi preparada e mantida à -78 °C sob atmosfera de argônio por 20 minutos. Após este tempo, foi adicionado o catalisador  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (0,88 mL; 0,1 mol/L) à mistura reacional que foi mantida sob agitação a -78 °C por 10 minutos.

Após a adição do catalisador, o reagente de Grignard previamente preparado foi adicionado lentamente à solução do tosilato. A temperatura foi elevada gradualmente até temperatura ambiente e o sistema permaneceu sob agitação por 18 horas. A reação foi finalizada

pela adição lenta de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O composto *rac*-**73** foi obtido puro com rendimento de 91 % (0,43 g; 1,64 mmol).

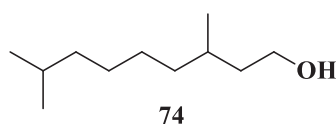
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 262 (0,2), 171 (2), 154 (2), 145 (1), 125 (3), 117 (1), 115 (1), 111 (5), 109 (2), 108 (16), 107 (3), 105 (2), 104 (2), 98 (3), 97 (30), 93 (5), 92 (63), 91 (100), 85 (6), 83 (23), 82 (3), 81 (4), 79 (4), 77 (2), 71 (16), 70 (5), 69 (23), 65 (9), 57 (20), 55 (17), 43 (15), 41 (10);

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3087, 3064, 3031, 2954, 2925, 2856, 1946, 1868, 1803, 1722, 1456, 1365, 1099, 734, 696;

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** [0,85 (d,  $J=6,5$  Hz); 0,86 (d,  $J=6,6$  Hz), 9H]; 1,12-1,73 (m, 12H); 3,48 (td,  $^1J=6,9$  Hz,  $^2J_2=1,3$  Hz, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,23–7,33 (m, 5H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 138,7; 128,3; 127,6; 127,4; 72,9; 68,8; 39,1; 37,1; 36,8; 29,9; 27,9; 27,7; 27,2; 22,6; 19,7.

#### 4.3.5 Preparação do 3,8-dimetilnonan-1-ol (**74**)



##### 1. A partir do composto *rac*-**73**

A uma solução do benzil éter *rac*-**73** (150 mg; 0,58 mmol) em etanol (5 mL) adicionou-se Pd/C 10 % (27 mg). O meio reacional foi mantido sob agitação em um aparelho-Parr apparatus em temperatura ambiente e atmosfera de hidrogênio por 4 horas. Após este tempo, a suspensão foi filtrada, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo o álcool *rac*-**74** em 93 % de rendimento (92 mg; 0,54 mmol).

## 2. A partir do composto (*R*)-**101**

A uma solução do composto (*R*)-**101** (0,420; 2,63 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionado ácido clorídrico (10 mL). A solução foi mantida sob agitação e refluxo por 72 horas. Após este tempo, a reação foi extraída exaustivamente com acetato de etila (5 x 20 mL), então a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional ((*R*)-**101c**) então foi solubilizado em THF anidro (10 mL) sob atmosfera de argônio e então foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>) (0,240 g; 7,8 mmol) em pequenas porções à 0°C. O meio reacional foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por 2 h. Após este tempo, a reação foi finalizada pela adição lenta de água (0,24 mL) à 0°C, seguida da adição lenta de uma solução de NaOH 15 % (0,24 mL) e novamente água (3 x 0,24 mL), então adicionou-se sulfato de sódio anidro, a solução foi filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O álcool (*R*)-**74** foi obtido puro em 65% de rendimento (0,290 g; 1,7 mmol).

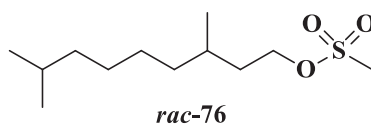
**EM (70 eV) *m/z* (%):** 171 (0,1), 154 (0,6), 139 (3), 127 (2), 126 (20), 125 (12), 112 (6), 111 (28), 110 (2), 99 (4), 98 (27), 97 (25), 96 (6), 85 (16), 84 (27), 83 (50), 82 (11), 81 (5), 72 (3), 71 (41), 70 (100), 69 (75), 68 (8), 67 (8), 57 (67), 56 (84), 55 (69), 43 (60), 42 (11), 41 (42);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 3327, 2954, 2925, 2869, 2856, 1465, 1382, 1365, 1230, 1010;

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,84 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); 0,86 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H); 1,08-1,28 (m, 8H); 1,32-1,62 (m, 4H); 3,59–3,69 (m, 2H);

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 61,1; 39,9; 39,0; 37,1; 29,5; 27,9; 27,6; 27,2; 22,61; 22,59; 19,6.

### 4.3.6 Preparação do metanosulfonato de 3,8-dimetilnonila (*rac*-**76**)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.3**, porém em diclorometano e utilizando-se cloreto de mesila. O bruto reacional foi purificado por



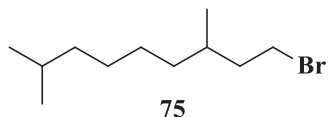
cromatografia em coluna à vácuo utilizando hexano, que forneceu o mesilato *rac*-**76**, em 55 % de rendimento (0,335 g; 1,33 mmol).

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 154 (2), 139 (1), 127 (1), 126 (6), 125 (13), 124 (2), 112 (2), 111 (11), 110 (1), 109 (2), 99 (2), 98 (10), 97 (21), 96 (4), 95 (2), 86 (1), 85 (8), 84 (17), 83 (45), 82 (8), 81 (7), 80 (1), 79 (12), 77 (1), 72 (2), 71 (30), 70 (100), 69 (66), 68 (7), 67 (10), 66 (1), 65 (1), 64 (1), 58 (2), 57 (44), 56 (62), 55 (71), 54 (3), 53 (3), 45 (1), 44 (2), 43 (37), 42 (9), 41 (38), 40 (1);

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,79-0,80 (m, 6H); 0,84-0,86 (m, 2H); 1,06-1,29 (m, 8H); 1,4-1,56 (m, 3H); 1,67-1,75 (m, 1H); 2,92-2,93 (m, 3H); 4,14-4,23 (m, 2H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 68,5; 38,8; 37,0; 36,6; 35,8; 29,1; 27,7; 27,4; 26,8; 22,43; 22,41; 19,0.

#### 4.3.7 Preparação do 1-bromo-3,8-dimetilnonano (**75**)



##### 1. A partir do composto **74**

A uma solução do álcool *rac*-**74** (0,286 g; 1,66 mmol) em diclorometano (2 mL), foi adicionado tetrabrometo de carbono (0,662 g; 2,0 mmol) e resfriada a 0 °C, então adicionado trifenilfosfina (0,520 g; 2,0 mmol) em pequenas porções. A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido em evaporador rotativo e o produto bruto foi diretamente purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como fase móvel, fornecendo o brometo *rac*-**75**, em 98% de rendimento (0,380 g; 1,62 mmol).

##### 2. A partir do composto *rac*-**76**

A uma solução do mesilato *rac*-**76** (0,400 g; 1,6 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado LiBr (0,152 g; 1,7 mmol). A reação permaneceu sob agitação e aquecimento à 50°C por 2 horas. Após este tempo, água foi adicionada à reação e extraiu-se com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica a foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio

anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano como fase móvel, fornecendo o brometo *rac*-**75**, em 47 % de rendimento (0,175 g; 0,75 mmol).

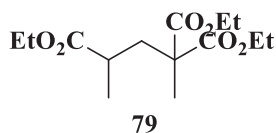
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 236 (0,3), 234 (0,4), 208 (0,3), 193 (3), 191(3), 179 (1), 177 (1), 165 (4), 163 (5), 151 (23), 149 (24), 135 (2), 127 (24), 113 (2), 111 (8), 107 (2), 99 (9), 97 (7), 85 (65), 84 (4), 83 (21), 71 (95), 70 (19), 69 (41), 57 (100), 56 (27), 55 (72), 54 (3), 53 (6), 43 (85), 42 (12), 41 (55);

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2956, 2927, 2867, 2856, 1465, 1380, 1365, 1255, 649;

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,88 (d,  $J$ = 6,7 Hz, 6H); 0,90 (d,  $J$ = 6,6 Hz, 3H); 1,16-1,21 (m, 3H); 1,26-1,32 (m, 5H); 1,49-1,59 (m, 1H); 1,6-1,73 (m, 2H); 1,84-1,94 (m, 1H); 3,38-3,50 (m, 2H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 40,0; 39,0; 36,5; 32,1; 31,6; 27,9; 27,6; 27,0; 22,7; 22,6; 18,9.

#### 4.3.8 Preparação do pentano-2,2,4-tricarboxilato de trietila (**79**)



Em um balão de duas bocas foi adicionado sódio metálico (0,66 g; 27,5 mmol) em pequenas porções à 40 mL de etanol. Após todo o sódio ter reagido, foi adicionado metilmalonato de dietila (**77**) (2,74 g; 15,7 mmol) gota a gota, seguida da adição de 2-metil-2-bromopropionato de etila (**78**) (3,07 g; 15,7 mmol) também gota a gota sob agitação, a temperatura ambiente e atmosfera de argônio. A reação foi mantida sob refluxo e agitação por 18 horas. Após este tempo, a reação foi resfriada e o etanol evaporado em evaporador rotativo sob vácuo, adicionou-se água e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 35 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O triéster **79** foi obtido puro com rendimento de 80 % (3,60 g; 12,5 mmol).

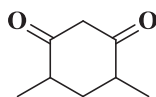
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 244 (6), 243 (48), 216 (5), 215 (38), 214 (8), 188 (2), 187 (16), 185 (9), 175 (7), 174 (81), 170 (11), 169 (25), 168 (3), 159 (5), 157 (3), 146 (5), 143 (14), 142 (39), 141 (58), 140 (4), 130 (8), 129 (5), 128 (47), 123 (8), 115 (21), 114 (11), 113 (100), 112 (4), 110 (6), 102 (17), 100 (22), 95 (21), 87 (21), 85 (7), 74 (13), 73 (6), 69 (39), 67 (15), 57 (9), 56 (20), 55 (7), 45 (10), 43 (26), 41 (26);

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3645, 3560, 3458, 2983, 2941, 2908, 2879, 1730, 1463, 1380, 1251, 1178, 1022, 858;

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,18 (d,  $J=6,9$  Hz); [1,24 (t,  $J=7,7$  Hz); 1,24 (t,  $J=7,1$  Hz); 1,25 (t,  $J=7,1$  Hz); 9H]; 1,40 (s, 3H); [1,95 (d,  $J=13,9$  Hz); 1,96 (d,  $J=13,8$  Hz); 1H]; 2,36-2,62 (m, 2H); 4,05-4,22 (m, 6H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 176,4; 172,0; 171,9; 61,3; 61,2; 60,4; 53,2; 38,6; 36,1; 19,9; 19,5; 14,1; 13,9.

#### 4.3.9 Preparação da 4,6-dimetilciclohexan-1,3-diona (**83**)



**83**

A uma solução de 2-butanona (**81**) (0,684 g; 9,5 mmol) em THF (8 mL) à 0 °C foi adicionado t-BuOK (1,3 g; 9,5 mmol), mantendo-se sob agitação por 30 min. Após este tempo foi adicionado metacrilato de metila (**82**) (0,790 g; 7,9 mmol) e mantido sob agitação em temperatura ambiente por 18 h. A reação foi finalizada pela adição lenta de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) seguida da extração com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo, fornecendo a dicetona **83** em 30 % de rendimento (0,400 g; 2,9 mmol). Parte do produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente, fornecendo os compostos *cis/trans* em uma proporção de 3:1.

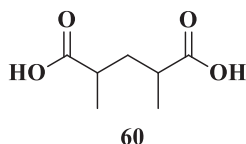
**cis-83**

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 140 (8), 113 (2), 112 (21), 98 (10), 97 (33), 84 (2), 83 (2), 79 (2), 71 (3), 70 (23), 69 (25), 67 (3), 57 (6), 56 (100), 55 (26), 54 (2), 53 (5), 51 (2), 43 (8), 42 (14), 41 (20), 40 (2);

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,17 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H); 2,17 (dt,  $^1J=13,7$  Hz,  $^2J=5,6$  Hz, 1H); 2,60-2,80 (m, 2H); [3,39 (d,  $J=16,2$  Hz); 3,51 (d,  $J=16,2$  Hz), 2H];

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 204,6; 58,2; 44,8; 35,8; 13,9.

**4.3.10 Preparação do ácido 2,4-dimetilpentanodióico (60)**

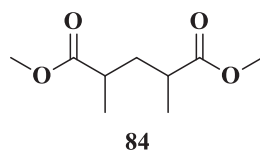


A uma solução do triéster **79** (4,015 g; 13,9 mmol) em etilenoglicol (23 mL) foi adicionado NaOH (2,3 g; 57 mmol), e a mistura reacional foi mantida a 220 °C, sob agitação por 7 horas. Após o meio reacional atingir a temperatura ambiente adicionou-se água, e então a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Então, à fase aquosa foi adicionado solução de HCl 20 % até pH 1, e novamente extraiu-se com acetato de etila (7 x 30 mL). A segunda fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 25 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 25 mL), secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O diácido **60** foi obtido puro como um precipitado branco em rendimento de 84 % (1,892 g; 11,6 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ :** [1,22 (d,  $J=7,0$  Hz); 1,16-1,26 (m); 6H]; [1,75 (t,  $J=7,3$  Hz); 1,97 (dd,  $^1J=14,2$  Hz,  $J_2=3,5$  Hz); 2,06-2,17 (m); 2,37 (d,  $J=14,2$  Hz); 2,41 (d,  $J=14,2$  Hz); 2,47-2,65 (m); 4H]; 4,58 (sl, 2H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ :** 184,0; (179,9; 179,8); 41,9; 39,3; 27,3; 21,6.

#### 4.3.11 Preparação do 2,4-dimetilpentanodiato de dimetila (**84**)



A uma solução do diácido **60** (1,892 g; 11,6 mol) em metanol (30 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenosulfônico (*p*-TSA) catalítico. A reação foi mantida sob agitação e em refluxo por 20 h, após este tempo, foi adicionado solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, o metanol foi evaporado e então a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada, secada em sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo, fornecendo o diéster metílico **84** em 88 % de rendimento (1,932 g; 10,2 mmol).

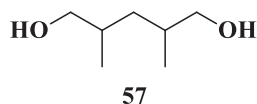
**EM (70 eV) *m/z* (%):** 158 (3), 157 (35), 156 (12), 146 (3), 130 (4), 129 (47), 128 (93), 114 (11), 113 (47), 102 (4), 101 (28), 97 (20), 96 (4), 88 (48), 87 (7), 73 (45), 72 (4), 70 (8), 69 (100), 68 (4), 67 (5), 59 (57), 57 (23), 56 (34), 55 (17), 53 (4), 45 (6), 43 (10), 42 (6), 41 (34), 40 (9);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 2977, 2945, 2881, 2846, 1737, 1460, 1436, 1197, 1170;

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [1,16 (d, *J*= 6,9 Hz), 1,18 (d, *J*= 6,9 Hz), 6H]; 1,4-1,6 (m, 2H); 2,40-2,60 (m, 2H); [3,68 (s), 3,67 (s), 6H];

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 176,7; 176,5; 51,6; 37,5; 37,4; 37,2; 17,6; 17,2.

#### 4.3.12 Preparação do 2,4-dimetilpentan-1,5-diol (**57**)



##### 1. A partir do composto **84**

A uma solução do diéster **84** (1,812 g; 9,7 mmol) em THF (70 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>) (1,06 g; 28 mmol) em pequenas porções. O meio reacional foi mantido sob agitação por 24 h. Após este tempo, a reação foi

finalizada pela adição lenta de água (3 mL) à 0°C, seguida da adição lenta de uma solução de NaOH 15 % (3 mL) e novamente água (3 x 3 mL), então adicionou-se sulfato de sódio anidro, a solução foi filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O diol **57** foi obtido puro com rendimento quantitativo (1,29 g; 9,7 mmol).

## 2. A partir do composto *meso*-**59**

A uma solução do anidrido *meso*-**59** (0,625 g; 4,4 mmol) em THF (5 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>) (0,500 g; 13,2 mmol) em pequenas porções. O meio reacional foi mantido sob agitação por 2 h. Após este tempo, a reação foi finalizada pela adição lenta de água (0,5 mL) à 0°C, seguida da adição lenta de uma solução de NaOH 15 % (0,5 mL) e novamente água (3 x 0,5 mL), então adicionou-se sulfato de sódio anidro, a solução foi filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O diol *meso*-**57** foi obtido puro em 98 % de rendimento (0,565 g; 4,3 mmol).

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 133 (0,4), 115 (0,5), 103 (1), 102 (9), 101 (4), 96 (2), 85 (4), 84 (56), 83 (50), 82 (2), 81 (14), 79 (2), 72 (2), 71 (17), 70 (6), 69 (45), 68 (2), 67 (5), 59 (22), 58 (37), 57 (33), 56 (37), 55 (100), 54 (3), 53 (5), 45 (19), 44 (2), 43 (34), 42 (21), 41 (49), 40 (3);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 3328, 2954, 2927, 2873, 1461, 1380, 1124, 1031, 987;

### *Rac*-**57**

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,89 (d, *J*=6,7 Hz); 0,93 (d, *J*=6,8 Hz); 6H]; [1,19-1,30 (m); 1,51-1,84 (m); 4H]; 3,00 (sl); 3,37-3,53 (m, 4H);

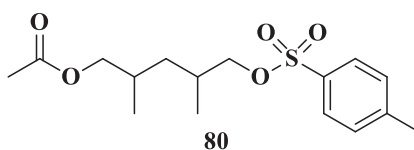
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** (68,6; 67,5); (36,9; 36,8); (33,0; 32,7); (17,6; 16,4).

### *Meso*-**57**

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,88 (d, *J*=6,76 Hz); 0,92 (d, *J*=6,76 Hz); 6H]; [1,19-1,30 (m); 1,51-1,84 (m); 4H]; 3,00 (sl); 3,37-3,53 (m, 4H);

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** (68,6; 67,5); (36,9; 36,8); (33,0; 32,7); (17,6; 16,4).

#### 4.3.13 Preparação do acetato de 2,4-dimetil-5-(tosiloxi)pentila (80)



A uma solução do diol *rac*-**57** (0,763 g; 5,7 mmol) em diclorometano (30 mL) à 0 °C, foi adicionado anidrido acético (0,83 mL; 8,7 mmol), piridina (0,7 mL; 8,7 mmol) e cristais de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). A reação foi mantida por 4 h sob agitação em temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se água a reação e o diclorometano foi evaporado, e então submetida a extração com acetato de etila (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo. O bruto reacional (0,620 g) foi solubilizado em metanol (6 mL) e então foi adicionado carbonato de potássio (1,20 g; 8,7 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação e a reação foi monitorada por CCDA por 4 horas. Após este tempo adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo fornecendo 0,456 g de bruto reacional. A uma solução deste bruto reacional em diclorometano (10 mL) à 0 °C, foi adicionado piridina (0,8 mL), cristais de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e cloreto de tosila (0,750 g). A reação foi mantida por 24 h sob agitação em temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se mais 0,500 g de cloreto de tosila e manteve-se a reação por 24 h adicionais. Após este período foi adicionado água a reação e o diclorometano foi evaporado, e então submetida a extração com acetato de etila (3 x 25 mL). A fase orgânica foi lavada, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo. Após purificação por cromatografia em coluna, o tosilato **80** foi obtido em 20 % de rendimento (0,183; 0,55 mmol). Os derivados monoacetato (**58**) e diacetato (**61**) também foram obtidos em quantidade suficiente para sua caracterização.

##### Monoacetato **58**

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 175 (0,1), 144 (1), 131 (1), 129 (1), 115 (1), 114 (1), 113 (4), 111 (1), 102 (2), 101 (5), 100 (2), 99 (1), 97 (2), 99 (1), 97 (2), 96 (8), 95 (3), 86 (1), 85 (5), 84 (50): 83 (45), 82 (4), 81 (26), 79 (2), 74 (2), 73 (4), 72 (5), 71 (13), 70 (3), 69 (23), 68 (2), 67 (5), 61 (20), 59 (7), 58 (26), 57 (17), 56 (22), 55 (58), 54 (3), 45 (6), 44 (3), 43 (100), 42 (14), 41 (22);

**IV (v Max, cm<sup>-1</sup>):** 3427, 2960, 2927, 2877, 1739, 1463, 1390, 1373, 1238, 1037, 987;

**Diacetato 61**

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 155 (2), 143 (0,2), 130 (1), 126 (1), 125 (1), 114 (2), 113 (10), 112 (2), 111 (4), 109 (2), 108 (2), 100 (4), 97 (8), 96 (58), 95 (25), 93 (5), 85 (2), 84 (3), 83 (6), 82 (5), 81 (41), 79 (3), 73 (2), 72 (5), 71 (8), 70 (4), 69 (7), 68 (3), 67 (9), 61 (5), 58 (4), 57 (10), 56 (4), 55 (14), 54 (2), 53 (2), 45 (2), 44 (4), 43 (100), 42 (3), 41 (10), 40 (4);

**IV (v Max, cm<sup>-1</sup>):** 2964, 2935, 2854, 1741, 1463, 1390, 1369, 1236, 1037, 985;

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,92 (d, *J*=6,7 Hz); 0,96 (d, *J*=6,7 Hz), 6H]; 1,00 -1,50 (m, 2H); 1,82-1,89 (m, 2H); 2,06 (s, 6H); 3,79-3,99 (m, 4H);

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 170,9; 69,5; 68,9; 37,4; 36,8; 29,7; 29,6; 20,7; 17,4; 16,3.

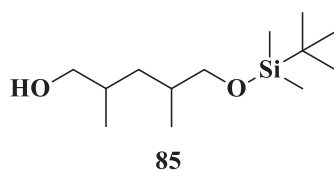
**Tosilato 80**

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 173 (6), 172 (5), 157 (7), 156 (4), 155 (37), 139 (1), 126 (2), 115 (4), 113 (9), 108 (5), 107 (5), 101 (3), 98 (8), 97 (100), 96 (44), 95 (8), 92 (9), 91 (57), 90 (4), 89 (5), 84 (8), 83 (36), 82 (7), 81 (62), 79 (5), 77 (4), 72 (3), 71 (3), 70 (3), 69 (13), 68 (3), 67 (7), 65 (20), 63 (3), 57 (4), 56 (8), 55 (49), 54 (4), 43 (79), 42 (6), 41 (16);

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,82 (d, *J*= 6,6 Hz), 0,84 (d, *J*=6,6 Hz), 0,86 (d, *J*=6,9 Hz), 0,88 (d, *J*=6,9 Hz), 6H]; 0,91-1,40 (m, 2H); 1,71-1,80 (m, 1H); 1,81-1,90 (m, 1H); 2,01 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,73-3,86 (m, 4H); 7,32 (d, 2H, *J*= 8,3 Hz); 7,75 (d, 2H, *J*=8,3 Hz);

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 171,1; 144,7; 133,0; 129,8; 127,8; (75,3; 74,6); (69,4; 68,7); (36,8; 36,2); (30,2; 30,1); (29,7; 29,6); (21,5; 20,8); (17,4; 17,0); (16,2; 15,9).

**4.3.14 Preparação do 5-(tert-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentan-1-ol (85)**





1. A partir do composto **57**

Hidreto de sódio (4 mmol; 0,160 g – 60% em óleo mineral) foi suspenso em THF (8 mL), seguida pela adição do diol **57** (0,530 g; 4 mmol) à temperatura ambiente. Após visualizar a formação de um precipitado branco, sob agitação foi adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilano (0,602 g; 4 mmol), permanecendo sob forte agitação por 1 hora. Após este tempo, a reação foi diluída com éter etílico, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila (8:2), resultando no álcool *rac*-**85** em 45 % de rendimento (0,440 g; 1,8 mmol)

2. A partir do composto (2*R*,4*S*)-**102**

Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.13**. O composto (2*R*,4*S*)-**102** (0,250 g; 0,87 mmol) foi solubilizado em metanol (4 mL) e então foi adicionado carbonato de potássio (0,140 g; 1 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação à 40°C por 18 horas. Após este tempo adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio e a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo fornecendo o álcool (2*S*,4*R*)-**85** em 92 % de rendimento (0,196 g; 0,8 mmol).

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 215 (0,2), 189 (1), 171 (2), 159 (3), 143 (2), 129 (2), 119 (2), 115 (7), 106 (2), 105 (21), 101 (2), 99 (2), 98 (6), 97 (73), 95 (2), 93 (4), 89 (7), 85 (2), 83 (2), 77 (4), 76 (5), 75 (64), 74 (3), 73 (20), 69 (22), 61 (3), 59 (6), 58 (3), 57 (5), 56 (6), 55 (100), 45 (4), 43 (7), 41 (7);

**IV (v Max, cm<sup>-1</sup>):** 3346, 2954, 2929, 2858, 1471, 1463, 1388, 1253, 1095, 835, 775, 667;

Álcool *rac*-**85**

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,02 (s, 6H); [0,87 (d, *J*=6,8 Hz); 0,88 (d, *J*=6,5 Hz); 0,88 (s); 0,93 (d, *J*= 6,7 Hz), 15H]; 1,06-1,49 (m, 2H); 1,54-1,82 (m, 2H); 2,06 (sl); 3,31-3,53 (m, 4H);

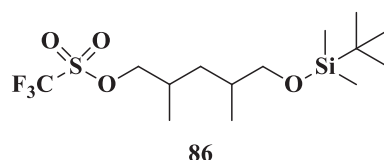
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** (69,0; 68,9); (68,3; 68,2); (37,2; 36,8); 33,2; (33,0; 32,9); 25,9; 18,3 (17,8; 17,7); (16,6; 16,4); -5,4.

#### Álcool 2,4-*sin*-85

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,03 (s, 6H); [0,88 (d,  $J=6,64$  Hz); 0,88 (s); 0,93 (d,  $J=6,64$  Hz), 15H]; 1,21- 1,87 (m, 4H); 3,31-3,53 (m, 4H);

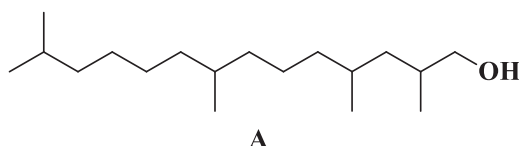
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** (68,25; 68,20); 37,26; (33,27; 33,23); 25,92; (17,79; 17,68); -5,41.

#### **4.3.15 Preparação do trifluorometanossulfonato de 5-(*tert*-butildimetilsililo)-2,4-dimetilpentila (86)**



A uma solução do composto *rac*-**85** (0,430 g; 1,75 mmol) em diclorometano (8 mL) à -10 °C, foi adicionado piridina (0,140 mL; 1,75 mmol) e anidrido trifílico (0,35 mL; 2,1 mmol). A reação foi mantida por 2 h sob agitação à -10 °C. Após este tempo, adicionou-se hexano (32 mL) e a reação foi mantida sob agitação por 30 minutos adicionais. A mistura reacional resultante então foi filtrada em sílica gel, e esta sílica foi lavada utilizando hexano/diclorometano (8:2). O filtrado foi concentrado em evaporador rotativo sob vácuo e foi utilizando imediatamente na reação de acoplamento.

#### **4.3.16 Preparação do 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (A)**



## 1. Acoplamento via Reagente de Grignard

### Preparação do reagente de Grignard não comercial:

O reagente de Grignard foi preparado pela adição lenta da solução do brometo *rac*-**75** (0,833 g, 3,6 mmol) em THF anidro (8 mL) ao magnésio (0,093 g; 3,9 mmol) previamente ativado por maceração sob temperatura ambiente, atmosfera de argônio e subsequente agitação por 1 hora.

### Procedimento da reação de Grignard:

Uma solução contendo o triflato *rac*-**86** em éter dietílico anidro (4 mL) foi preparada e mantida à -78 °C sob atmosfera de argônio por 20 minutos. Após este tempo, foi adicionado o CuI (0,050 g) e a reação foi mantida sob agitação a -78 °C por 10 minutos.

Após a adição do catalisador, o reagente de Grignard previamente preparado foi adicionado lentamente à solução do triflato (**86**). A temperatura foi elevada gradualmente até 0°C e o sistema permaneceu sob agitação por 2 horas. A reação foi finalizada pela adição lenta de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl a 0°C e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional (0,540 g) foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

À uma solução do bruto reacional (0,540 g) em metanol anidro (5 mL) foi adicionado cloreto de acetila (15 µL; 0,042 mmol) à 0 °C. A reação foi mantida sob agitação à 0 °C e monitorada por CCDA. Então, foi adicionado diclorometano (5 mL) e a solução foi neutralizada pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila (98:2), resultando no composto **A** em 15 % de rendimento (0,073 g; 0,27 mmol)

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 252 (2), 210 (5), 168 (3), 153 (3), 141 (5), 140 (11), 127 (8), 126 (16), 125 (29), 124 (9), 113 (9), 112 (15), 111 (23), 110 (8), 109 (7), 101 (4), 99 (17), 98 (14), 97 (30), 96 (10), 95 (14), 85 (46), 84 (31), 83 (90), 82 (12), 81 (10), 72 (6), 71 (72), 70 (48), 69 (55), 68 (5), 67 (9), 59 (4), 58 (18), 57 (100), 56 (44), 55 (67), 44 (8), 43 (65), 42 (6), 41 (36), 40 (21);

**IV (v Max, cm<sup>-1</sup>):** 3328, 2954, 2925, 2869, 2856, 1463, 1379, 1367, 1037;

#### Fração I

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,83 (d, *J*= 6,9 Hz); 0,86 (d, *J*= 6,5 Hz); 0,87 (d, *J*= 5,7 Hz); 0,91 (d, *J*= 6,7 Hz), 15H]; 0,99-1,39 (m, 16H); [1,46-1,57 (m); 1,67-1,75 (m), 4H]; 3,37 (dd, <sup>1</sup>*J*=10,4 Hz, <sup>2</sup>*J*=6,8 Hz, 1H); 3,52 (dd, <sup>1</sup>*J*=10,4 Hz, <sup>2</sup>*J*=5,1 Hz, 1H);

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 68,4; (41,12; 41,07); 39,1; (37,42; 37,35; 37,22); (37,06; 37,04); 36,9; 33,1; (32,78; 32,75); (30,08; 30,03); 28,0; 27,7; 27,3; 24,3; (22,67; 22,65); (20,38; 20,32); (19,77; 19,67); (17,32; 17,30).

#### Fração III

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,83 (d, *J*= 6,9 Hz); 0,85 (d, *J*= 6,8 Hz); 0,88 (d, *J*= 6,6 Hz); 15H]; 1,03-1,38 (m, 16H); [1,44-1,55 (m); 1,66-1,75 (m), 4H]; 3,39 (dd, <sup>1</sup>*J*=10,4 Hz, <sup>2</sup>*J*=6,6 Hz, 1H); 3,47 (dd, <sup>1</sup>*J*=10,4 Hz, <sup>2</sup>*J*=5,8 Hz, 1H);

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 69,1; (40,69; 40,60); 39,1; (38,30; 38,26); (37,36; 37,33); (37,17; 37,09; 37,06); 33,2; 32,8; 29,9; 27,9; 27,7; 27,3; 24,4; (22,67; 22,64); (19,75; 19,70); (19,43; 19,35); 16,32.

## 2. Acoplamento via Olefinação de Wittig

#### Preparação do sal de fosfônio (92):

O sal de fosfônio (92) foi obtido através do aquecimento do brometo (75) (0,234 g; 1 mmol) e trifenilfosfina (0,262 g; 1 mmol) em uma ampola selada à 90°C por 48 h.

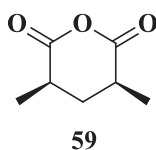
#### Procedimento da reação de Wittig:

Uma suspensão do sal de fosfônio (92) previamente sintetizado em THF anidro (10 mL) foi mantida sob agitação e atmosfera de argônio à temperatura ambiente por 30 min. Em seguida, a mistura foi resfriada à -78 °C, e *n*-butillítio (0,188 mL, 2,87 mol/L) foi lentamente adicionado. Após 15 min foi adicionado o aldeído (93) (0,131 g, 0,54 mmol) em THF anidro (1 mL). A temperatura da reação foi elevada gradualmente até temperatura ambiente e o sistema permaneceu sob agitação por 12 horas. A reação foi finalizada pela adição lenta de solução

saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a  $0^\circ\text{C}$  e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia.

À uma solução do bruto reacional em THF anidro (4 mL) foi adicionada uma solução de  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (0,81 mL, 0,81 mmol, solução 1 mol/L em THF). Após agitação por 1 h à  $50^\circ\text{C}$ , água foi adicionada ao meio reacional e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/acetato de etila (95:5), resultando no alqueno **94**, que foi submetido à hidrogenação em etanol anidro (2 mL) na presença de Pd/C 10 % em quantidade catalítica. Após 1 hora, a suspensão foi filtrada e o solvente foi evaporado sob ar comprimido, fornecendo o álcool **A** em 21 % de rendimento (28,4 mg; 0,11 mmol).

#### 4.3.17 Preparação do anidrido 2,4-dimetilglutárico (**59**)



Uma solução do diácido **60** (3,819 g; 23,8 mmol) em anidrido acético (15 mL) foi mantida sob agitação e refluxo por 4 horas. Após este tempo, a solução foi resfriada e o anidrido acético foi removido utilizando-se um sistema de destilação *Kugelrohr* sob vácuo, fornecendo o anidrido glutárico **59** em 50 % de rendimento em uma proporção dos diastereoisômeros *sin:anti* em 65:35 (1,70 g; 11,9 mmol). A seguir, o produto obtido foi mantido em refrigerador, observando-se a formação de um precipitado branco, que foi lavado com uma solução hexano/acetato de etila 98:2. Com sobrenadante remanescente foi realizado o mesmo procedimento por três vezes seguidas, fornecendo 1,35 g do precipitado em uma razão diastereoisimérica *sin:anti* 9:1.

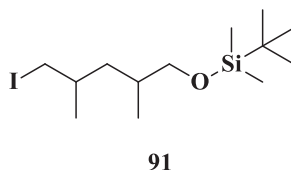
##### Anidrido *meso*-**59**

**EM (70 eV) *m/z* (%)**: 143 (0,3), 99 (1), 98 (10), 71 (1), 70 (13), 69 (1), 67 (1), 57 (4), 56 (100), 55 (17), 54 (1), 53 (2), 51 (1), 50 (1), 44 (1), 43 (2), 42 (7), 41 (10), 40 (2);

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,38 (d,  $J=6,8$  Hz, 6H); 1,50-1,70 (m, 1H); 1,95-2,13 (m, 1H); 2,65-2,84 (m, 2H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 170,0; 37,0; 33,1; 15,9.

#### 4.3.18 Preparação do tert-butil (5-iodo-2,4-dimetilpentiloxi)dimetilsilano (91)



A uma solução de trifenilfosfina (0,230 g; 0,88 mmol), imidazol (0,100 g; 1,47 mmol) e iodo (0,216 g; 1,7 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado o álcool 2,4-*sin*-**85** (0,180 g; 0,73 mmol). A reação permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 4 horas. O solvente foi removido parcialmente em evaporador rotativo e então adicionada solução saturada de tiosulfato de sódio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna à vácuo utilizando hexano - hexano e acetato de etila 95:5, que forneceu o iodeto 2,4-*sin*-**91**, em 51 % de rendimento (0,131 g; 0,37 mmol).

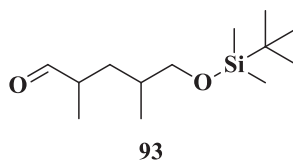
##### Iodeto 2,4-*sin*-91

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 299 (3), 257 (0,1), 243 (0,5), 229 (1), 215 (6), 201 (0,3), 187 (1), 186 (1), 185 (7), 171 (1), 157 (1), 145 (0,2), 129 (2), 116 (1), 115 (6), 113 (1), 101 (1), 99 (2), 98 (8), 97 (100), 95 (1), 89 (5), 88 (1), 87 (1), 85 (2), 83 (1), 81 (1), 77 (1), 76 (1), 73 (12), 71 (1), 70 (1), 69 (15), 67 (1), 61 (2), 60 (1), 59 (5), 58 (3), 57 (3), 56 (4), 55 (63), 53 (1), 47 (2), 43 (3), 42 (1), 41 (6);

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,02 (s, 6H); [0,87 (d,  $J=6,6$  Hz); 0,88 (s); 0,97 (d,  $J=6,3$  Hz), 15H]; 1,32-1,68 (m, 4H); [3,10 (dd,  $^1J=9,5$  Hz,  $^2J=5,9$  Hz); 3,25 (dd,  $^1J=9,5$  Hz,  $^2J=3,8$  Hz); 3,33 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=6,2$  Hz); 3,42 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=5,6$  Hz), 4H];

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 68,2; 40,4; 33,2; 31,9; 25,9; 21,5; 18,0; 17,1; -5,4.

#### 4.3.19 Preparação do 5-(tert-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentanal (**93**)



A uma solução do álcool (*rac*-**85**) (0,118 g; 0,48 mmol) em diclorometano (2 mL) à 0°C foi adicionado solução tampão pH 8,6 (0,5 mol/L de NaHCO<sub>3</sub>; 0,005 mol/L de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 mL), seguida da adição de cristais de TEMPO (2 mol %) e brometo de potássio (10 mol %; 6 mg). Então foi adicionado uma solução de hipoclorito de sódio 12 % (0,8 mL). A mistura reacional foi agitada vigorosamente e a coloração alaranjada se tornou branca em 5 minutos. Após o término da reação a solução foi extraída com hexano (3 x 15 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. O aldeído **93** foi obtido puro em 96 % de rendimento (0,112 g; 0,46 mmol).

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 243 (0,02), 229 (0,4), 211 (0,2), 189 (1), 188 (4), 187 (25), 185 (1), 172 (1), 171 (2), 170 (5), 169 (32), 159 (2), 158 (1), 157 (6), 146 (3), 145 (26), 131 (6), 129 (7), 127 (3), 119 (2), 117 (3), 116 (2), 115 (4), 113 (4), 105 (6), 101 (3), 96 (4), 95 (52), 94 (1), 93 (7), 89 (8), 85 (4), 77 (6), 76 (7), 75 (100), 74 (2), 73 (19), 69 (2), 68 (1), 67 (16), 61 (3), 59 (7), 58 (2), 57 (3), 55 (5), 47 (3), 45 (3), 43 (3), 41 (3);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 2956, 2931, 2858, 1731, 1471; 1463, 1388, 1255, 1095, 837, 777, 667;

##### Aldeído *rac*-**93**:

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,02 (s, 6H); [0,88 (s, 9H); 0,85-0,90 (m); 15H]; [1,06 (d, *J*= 6,9), 1,08 (d, *J*=6,9 Hz); 3H]; 1,35-1,53 (m, 1H); 1,58-1,74 (m, 1H); 1,78-1,92 (m, 1H); 2,34-2,56 (m, 1H); [3,40 (d, *J*=5,7 Hz); 3,42 (d, *J*=5,8 Hz), 3,42 (d, *J*=5,8 Hz), 2H]; [9,56 (d, *J*=2,4 Hz); 9,61 (d, *J*=1,9 Hz); 1H];

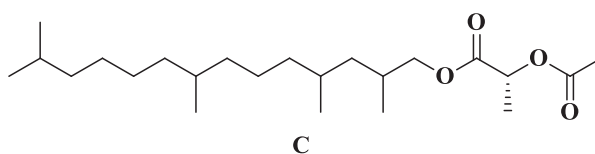
**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 205,3; (68,0; 67,8); (44,13; 44,07); (34,5; 33,9); (33,3; 33,1); 25,8; 18,2; (17,1; 16,4); (14,2; 13,4); -5,5.

Aldeído 2,4-*sin*-93:

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,02 (s, 6H); [0,88 (s, 9H); 0,85-0,90 (m); 15H]; 1,08 (d,  $J=6,9$  Hz); 3H]; 1,35-1,53 (m, 1H); 1,58-1,74 (m, 1H); 1,78-1,92 (m, 1H); 2,34-2,56 (m, 1H); 3,40 (d,  $J=5,7$  Hz, 2H); 9,56 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 205,3; 67,8; 44,1; 34,5; 33,3; 25,8; 18,2; 17,1; 14,2; -5,5.

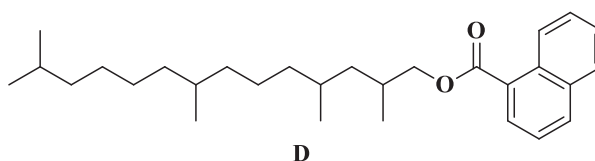
#### 4.3.20 Preparação do 2-acetoxipropionato de (2*R*)-2,4,8,13-tetrametiltetradecila (C)



A 50  $\mu\text{L}$  de uma solução do álcool **A** (1 % em hexano) foi adicionado 65  $\mu\text{L}$  de uma solução de piridina (1 % em hexano) e 100  $\mu\text{L}$  de uma solução do derivatizante cloreto de (*S*)-2-acetoxipropionila (**63**) (1% em diclorometano) sob atmosfera de argônio. A reação foi mantida por 3 horas sob agitação à 80 °C. Após este tempo, a solução reacional foi seca sob atmosfera de argônio e então foi adicionado 1 mL de hexano e 200  $\mu\text{L}$  de água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada para 50  $\mu\text{L}$ . A formação do derivado **C**, foi confirmada pela análise em CG-EM. O mesmo procedimento foi realizado para o extrato de *P. stictica*.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 281 (1), 252 (4), 211 (1), 210 (6), 196 (5), 169 (2), 168 (4), 154 (4), 153 (6), 141 (5), 140 (13), 139 (5), 133 (35), 132 (7), 127 (8), 126 (18), 125 (39), 124 (13), 115 (19), 113 (10), 112 (19), 111 (27), 110 (9), 109 (5), 105 (19), 99 (16), 98 (17), 97 (36), 96 (11), 95 (9), 87 (28), 85 (42), 84 (33), 83 (80), 82 (14), 81 (8), 71 (58), 70 (49), 69 (50), 68 (5), 67 (7), 61 (5), 58 (4), 57 (86), 56 (42), 55 (50), 44 (4), 43 (100), 42 (6), 41 (24).

#### 4.3.21 Preparação do 1-naftoato de 2,4,8,13-tetrametiltetradecila (D)

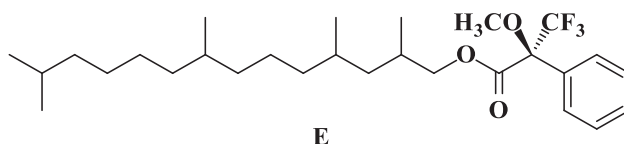




Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 4.3.20., utilizando-se cloreto de 1-naftoila. A formação do derivado **D**, foi confirmada pela análise em CG-EM. O mesmo procedimento foi realizado para o extrato de *P. stictica*.

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 424 (1), 282 (1), 281 (1), 267 (0,4), 252 (0,4), 207 (1), 193 (0,2), 174 (2), 173 (15), 172 (100), 156 (5), 155 (28), 154 (1), 129 (2), 128 (4), 127 (21), 126 (4), 125 (3), 111 (3), 97 (4), 95 (2), 85 (4), 84 (3), 83 (9), 82 (2), 81 (2), 77 (2), 71 (6), 70 (5), 69 (9), 67 (2), 57 (12), 56 (6), 55 (12), 43 (13), 41 (7).

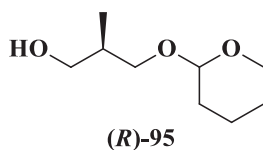
#### 4.3.22 Preparação do 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (2*S*)-2,4,8,13-tetrametiltetradecila (**E**)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 4.3.20., utilizando-se o reagente de Mosher (*R*)-**62**. A formação do derivado **E**, foi confirmada pela análise em CG-EM. O mesmo procedimento foi realizado para o extrato de *P. stictica*.

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 281 (1), 253 (1), 252 (1), 235 (1), 210 (1), 208 (1), 203 (1), 197 (2), 196 (1), 195 (1), 191 (1), 190 (8), 189 (81), 186 (2), 183 (3); 169 (5); 165 (2); 155 (7); 141 (11); 140 (2); 139 (4); 128 (2); 125 (6); 125 (6); 119 (6); 114 (2); 113 (20); 112 (4); 111 (6); 109 (2); 105 (9); 100 (2); 99 (30); 98 (3); 97 (13); 96 (3); 95 (3); 91 (4); 86 (5); 85 (67); 84 (7); 83 (84); 82 (3); 81 (3); 77 (3); 72 (5); 71 (87); 70 (10); 69 (26); 68 (2); 67 (3); 58 (5); 57 (100); 56 (15); 55 (28); 44 (5); 43 (40); 42 (3); 41 (15); 40 (3).

#### 4.3.23 Preparação do (2*R*)-2-metil-3-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)propan-1-ol ((*R*)-**95**)



A uma solução do hidróxi-éster (*S*)-**45** (10,33 g; 87,4 mmol) em éter etílico (100 mL) foi adicionado 3,4-diidro-2*H*-pirano (DHP) (8,05 g; 95,7 mmol), seguida da adição de ácido *p*-

toluenossulfônico (*p*-TSA) (5 mol %) à 0 °C. Após atingir a temperatura ambiente a reação foi mantida sob agitação por 18 horas e então foi adicionado aproximadamente 2 g de NaHCO<sub>3</sub>. O solvente foi evaporado parcialmente em um evaporador rotativo sob vácuo e a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo sob vácuo. Foram obtidas 21,0 g de produto bruto que foram usadas na próxima etapa sem purificação prévia. A uma solução do produto bruto (21 g) em éter etílico (265 mL) à 0°C foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (LiAlH<sub>4</sub>) (4,73 g; 125 mmol) em 3 porções. Após atingir a temperatura ambiente, a solução foi mantida sob agitação por 18 horas. Em seguida, a 0°C foi adicionado lentamente 4,73 mL de água, 4,73 mL de solução de NaOH 15 %, e três porções de 4,73 mL de água, mantendo-se sob agitação por 30 minutos. A solução foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo fornecendo o álcool (*R*)-**95** em 83 % de rendimento (12,6 g; 72,3 mmol).

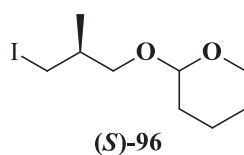
**EM (70 eV) *m/z* (%):** 173 (1), 144 (1), 116 (1), 115 (2), 103 (2), 102 (2), 101 (31), 100 (1), 87 (1), 86 (5), 85 (100), 84 (34), 83 (14), 82 (1), 81 (1), 77 (1), 74 (3), 73 (14), 72 (9), 71 (4), 70 (8), 69 (6), 68 (2), 67 (16), 66 (1), 65 (1), 60 (1), 59 (3), 58 (4), 57 (33), 56 (39), 55 (67), 54 (9), 53 (6), 52 (1), 51 (2), 50 (2), 49 (3), 47 (2), 45 (3), 44 (8), 43 (29), 42 (41), 41 (54), 40 (7);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 3408, 2943, 2871, 1456, 1353, 1120, 1031;

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,80 (d, *J*=6,9 Hz), 0,82 (d, *J*= 6,9 Hz), 3H]; 1,35-1,53 (m, 4H); 1,56-1,75 (m, 2H); 1,83-1,95 (m, 1H); 3,00 (s, 1H, OH); [3,25 (dd, <sup>1</sup>*J*=9,5 Hz, <sup>2</sup>*J*=7,1 Hz), 3,33 (dd, <sup>1</sup>*J*=9,5 Hz, <sup>2</sup>*J*=4,8 Hz), 1H]; 3,38-3,53 (m, 3H); [3,57 (dd, <sup>1</sup>*J*=9,6 Hz, *J*<sub>2</sub>=8,2 Hz); 3,68 (dd, <sup>1</sup>*J*=9,6 Hz, <sup>2</sup>*J*=5,1 Hz), 1H ]; 3,75 (m, 1H); 4,47 (t, *J*=3,7 Hz, 1H);

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** (99,1; 98,9); (71,3; 71,2); (66,4; 66,3); (62,3; 62,2); (35,6; 35,3); (30,4; 30,3); (25,14; 25,12); 19,39; (13,5; 13,4).

#### 4.3.24 Preparação do (2*S*)-(3-iodo-2-metilpropoxi)tetraidro-2*H*-pirano ((*S*)-**96**)



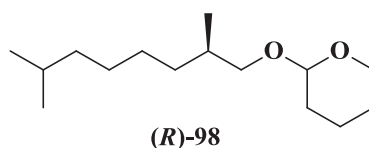
Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.18**. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna à vácuo utilizando hexano - hexano e acetato de etila 95:5, que forneceu o iodeto (*S*)-**96**, em 60 % de rendimento (3,47 g; 12,3 mmol), após destilação.

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 284 (1), 283 (10), 228 (0,1), 226 (0,3), 211 (0,3), 200 (0,4), 183 (8), 182 (1), 169 (0,3), 158 (1), 157 (8), 156 (2), 155 (1), 141 (1), 139 (1), 128 (0,4), 127 (0,4), 121 (1), 115 (6), 101 (6), 98 (1), 93 (1), 85 (100), 84 (18), 83 (2), 81 (1), 73 (4), 71 (1), 69 (1), 68 (1), 57 (12), 56 (12), 55 (43), 54 (1), 53 (1), 45(1), 44 (1), 43 (10), 42 (2), 41 (15), 40 (1);

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** [0,98 (d,  $J=6,7$  Hz), 1,00 (d,  $J=6,7$  Hz), 3H]; 1,47-1,62 (m, 4H); 1,65-1,84 (m, 3H); 3,16-3,37 (m, 3H); 3,47-3,54 (m, 1H); [3,57 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=7,3$  Hz), 3,65 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=5,4$  Hz), 1H]; 3,82-3,90 (m, 1H); 4,57-4,60 (m, 1H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** (99,3; 98,5); (71,4; 71,0); (62,3; 62,0); (35,3; 35,1); (30,6; 30,5); 25,4; (19,5; 19,3); (17,8; 17,6); (14,1; 13,6).

#### 4.3.25 Preparação do (2*R*)-2-(-2,7-dimetiloctiloxi)tetraidro-2*H*-pirano ((*R*)-**98**)



##### Preparação do reagente de Grignard não comercial:

Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.4**, a partir do brometo **97** (3,95 g; 23,9 mmol).

##### Procedimento da reação de Grignard:

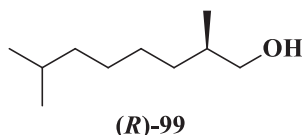
Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.4**, com o iodeto (*S*)-**96** (3,40 g; 11,9 mmol), porém foi utilizado CuI como catalisador. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 9,5:0,5 que forneceu o composto (*R*)-**98** em 84 % de rendimento (2,42g; 10 mmol).

**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 241 (0,1), 212 (0,01), 200 (0,02), 184 (0,2), 169 (0,4), 156 (0,02), 141 (1), 125 (0,4), 115 (6), 101 (1), 99 (3), 97 (1), 86 (6), 85 (100), 84 (9), 83 (2), 82 (1), 72 (1), 71 (14), 70 (1), 69 (4), 68 (1), 67 (6), 58 (1), 57 (20), 56 (13), 55 (7), 43 (15), 42 (2), 41 (8);

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,85 (d,  $J=6,5$  Hz, 6H); 0,89 – 0,92 (m, 3H); 1,04-1,31 (m, 8H); 1,46-1,87 (m, 8H); [3,12 (dd,  $^1J=9,2$  Hz,  $^2J=6,8$  Hz), 3,22 (dd,  $^1J=9,4$  Hz,  $^2J=5,8$  Hz), 1H]; [3,40 (dd,  $^1J=9,7$  Hz,  $^2J=6,6$  Hz), 3,45-3,51 (m), 3,60 (dd,  $^1J=9,4$  Hz,  $^2J=6,2$  Hz), 3H]; 3,82-3,87 (m, 1H); 4,54-4,57 (m, 1H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** (99,0; 98,7); (73,2; 73,0); (62,2; 62,0); 39,0; (33,73; 33,69); (33,4; 33,3); 30,7; 27,9; 27,6; 27,2; 25,5; (22,63; 22,60); (19,6; 19,5); (17,2; 17,1).

#### 4.3.26 Preparação do (2*R*)-2,7-dimetiloctan-1-ol ((*R*)-99)



A uma solução contendo o composto (*R*)-98 (2,20 g; 9 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA) (5 % mol, 0,085 g). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 48 h. Após este tempo, foram adicionados aproximadamente 2,0 g de  $\text{NaHCO}_3$ , o metanol foi parcialmente removido utilizando um evaporador rotativo. A solução remanescente foi reconstituída em hexano, que foi lavada com água e com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e concentrado em evaporador rotativo sob vácuo. O bruto reacional foi destilado utilizando-se de um Kugelrohr, fornecendo o composto (*R*)-99 em 98 % de rendimento (1,30 g; 8,8 mmol).

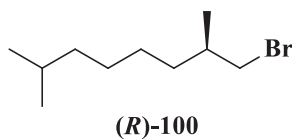
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 157 (0,1), 140 (0,2), 126 (1), 125 (5), 112 (9), 111 (5), 98 (6), 97 (18), 96 (4), 95 (1), 87 (1), 86 (2), 85 (38), 84 (29), 83 (22), 82 (6), 81 (4), 79 (1), 72 (3), 71 (63), 70 (32), 69 (67), 68 (5), 67 (5), 65 (1), 59 (2), 58 (7), 57 (98), 56 (100), 55 (43), 54 (2), 53 (2), 45 (3), 44 (3), 43 (89), 42 (10), 41 (45), 40 (2);

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3334, 2954, 2925, 2869, 2856, 1467, 1382, 1365, 1039;

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,85 (d,  $J=6,6$  Hz, 6H); 0,90 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H); 1,05-1,43 (m, 8H); 1,46-1,65 (m, 2H); 3,40 (dd,  $^1J=10,4$  Hz,  $^2J=6,6$  Hz, 1H); 3,50 (dd,  $^1J=10,4$  Hz,  $^2J=5,8$  Hz, 1H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 68,4; 39,0; 35,8; 33,2; 27,9; 27,7; 27,2; 22,65; 22,62; 16,6.

#### 4.3.27 Preparação do (*R*)-1-bromo-2,7-dimetiloctano ((*R*)-100)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento 4.3.7 (1). O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna à vácuo utilizando hexano como eluente, que forneceu o brometo (*R*)-100, em 98 % de rendimento (1,90 g; 8,6 mmol), após destilação.

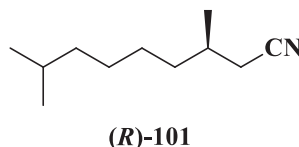
**EM (70 eV)  $m/z$  (%):** 219 (0,1), 181 (0,1), 180 (0,2), 179 (3), 178 (0,4), 177 (3), 165 (2), 163 (2), 152 (2), 151 (27), 150 (2), 149 (27), 141 (2), 137 (2), 136 (1), 135 (2), 134 (1), 127 (1), 125 (1), 123 (5), 122 (1), 121 (6), 109 (1), 107 (1), 100 (1), 99 (15), 98 (2), 97 (16), 95 (2), 93 (1), 86 (4), 85 (57), 84 (3), 83 (18), 82 (1), 81 (2), 79 (1), 77 (1), 72 (4), 71 (70), 70 (10), 69 (56), 68 (2), 67 (5), 65 (1), 58 (5), 57 (100), 56 (31), 55 (58), 54 (3), 53 (6), 52 (1), 51 (1), 44 (3), 43 (68), 42 (14), 41 (55), 40 (3),

**IV (v Max,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2956, 2927, 2869, 2856, 1463, 1380, 1365, 1230, 653;

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,85 (d,  $J=6,6$  Hz, 6H); 1,00 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H); 1,13-1,31 (m, 8H); 1,47-1,55 (m, 1H); 1,73-1,80 (m, 1H); 3,31 (dd,  $^1J=9,3$  Hz,  $^2J=6,2$  Hz, 1H); 3,38 (dd,  $^1J=9,3$  Hz,  $^2J=5,0$  Hz, 1H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 41,6; 38,9; 35,2; 34,9; 27,9; 27,5; 27,1; 22,6; 18,8.

#### 4.3.28 Preparação da (3*R*)-3,8-dimetilnonanonitrila ((*R*)-101)



A uma solução contendo do brometo (*R*)-**100** (0,790 g; 5 mmol) em DMSO (8 mL) foi adicionado cianeto de sódio (0,352; 7,2 mmol). A reação foi mantida sob agitação e aquecimento à 50°C por 3 horas. A solução reacional foi diluída com acetato de etila (20 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 15 mL) e solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e concentrado em evaporador rotativo sob vácuo. O composto (*R*)-**101** foi obtido puro em 53 % de rendimento (0,440 g; 2,63 mmol).

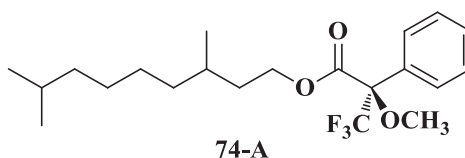
**EM (70 eV) *m/z* (%):** 166 (3), 153 (5), 152 (45), 150 (1), 139 (1), 138 (5), 137 (1), 136 (1), 135 (4), 12(1), 126 (5), 125 (10), 124 (68), 123 (2), 122 (2), 121 (1), 112 (4), 111 (29), 110 (77), 109 (8), 108 (4), 107 (15), 105 (1), 99 (1), 98 (7), 97 (39), 96 (75), 95 (8), 94 (4), 93 (17), 91 (3), 86 (2), 85 (26), 84 (12), 83 (49), 82 (49), 81 (14), 80 (4), 79 (8), 77 (2), 72 (4), 71 (30), 70 (52), 69 (61), 68 (96), 67 (11), 66 (2), 65 (2), 58 (8), 57 (92), 56 (26), 55 (54), 54 (16), 53 (8), 52 (1), 51 (1), 44 (9), 43 (100), 42 (27), 41 (93), 40 (7);

**IV (ν Max, cm<sup>-1</sup>):** 2956, 2929, 2856, 2246, 1465, 1384;

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,82 (d, *J*=6,6 Hz, 6H); 1,01 (d, *J*= 6,6 Hz, 3H); 1,09-1,59 (m, 9H); 1,68-1,88 (m, 1H); [2,18 (dd, <sup>1</sup>*J*= 16,6 Hz; <sup>2</sup>*J*=6,6 Hz); 2,28 (dd, <sup>1</sup>*J*= 16,6 Hz; <sup>2</sup>*J*=6,6 Hz), 2H];

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 118,8; 38,7; 35,8; 30,3; 27,8; 27,2; 27,0; 24,3; 22,4; 19,3.

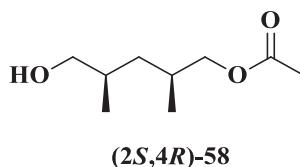
#### 4.3.29 Preparação do composto 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (2*R*)-3,8-dimetilnonila (74-A)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.22.**, utilizando-se o reagente de Mosher (*R*)-**62**. A formação do derivado **74-A** foi confirmada pela análise em CG-EM.

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 203 (2), 191 (1), 190 (10), 189 (100), 186 (1), 183 (1), 165 (2), 159 (1), 158 (2), 155 (4), 154 (1), 141 (2), 140 (1), 139 (5), 127 (5), 126 (1), 125 (1), 120 (1), 119 (9), 113 (4), 111 (1), 109 (1), 106 (1), 105 (13), 111 (1), 109 (1), 105 (13), 100 (1), 99 (13), 100 (1), 99 (13), 98 (1), 97 (4), 96 (1), 92 (2), 91 (4), 86 (2), 85 (35), 84 (2), 83 (8), 82 (1), 71 (42), 70 (8), 69 (15), 68 (1), 67 (2), 58 (3), 57 (66), 56 (9), 55 (19), 44 (7), 43 (33), 41 (15), 40 (4).

#### 4.3.30 Preparação do acetato de (2*S*,4*R*)-5-hidroxi-2,4-dimetilpentila ((2*S*,4*R*)-**58**)

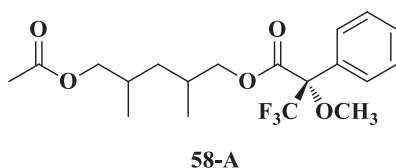


A uma solução do diol *meso*-**57** (0,267 g; 2 mmol) em THF (9 mL) à 28°C foi adicionado água (11 µL) e a enzima PPL (0,785 g) e acetato de vinila (1,8 mL; 19 mmol). A mistura reacional foi mantida sob leve agitação por 5 horas. Após este período, a solução foi filtrada e então o solvente removido por evaporador rotativo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatografia utilizando hexano/acetato de etila 9,5:0,5, obtendo-se o composto (2*S*,4*R*)-**58** em 46% de conversão e 90% de *ee* (0,162 g; 0,93 mmol).

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** [0,92 (d, *J*= 6,6 Hz), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz), 6H], 1,34-1,48 (m, 1H), 1,59-1,95 (m, 2H), 2,03 (s, 3H); [3,37 (dd, <sup>1</sup>*J*= 10,5 Hz, <sup>2</sup>*J*= 6,2 Hz); 3,47 (dd, <sup>1</sup>*J*= 10,5 Hz, <sup>2</sup>*J*= 5,4 Hz); 2H]; [3,81 (dd, <sup>1</sup>*J*= 10,8 Hz, <sup>2</sup>*J*= 6,8 Hz); 3,94 (dd, <sup>1</sup>*J*= 10,8 Hz, <sup>2</sup>*J*= 5,4 Hz), 2H];

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 171,3; 69,1; 67,9; 37,2; 33,0; 30,0; 20,9; 17,8; 17,2.

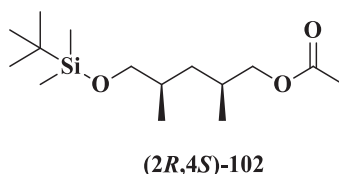
#### 4.3.31 Preparação do 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato do (2*S*)-5-acetoxi-2,4-dimetilpentila (**58-A**)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.22.**, utilizando-se o reagente de Mosher (*S*)-**62**. A formação do derivado **58-A** foi confirmada pela análise em CG-EM.

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 221 (2), 216 (4), 203 (2), 190 (10), 189 (100), 186 (3), 170 (3), 158 (3), 157 (3), 141 (2), 139 (6), 127 (6), 119 (12), 115 (7), 114 (5), 113 (2), 106 (2), 105 (19), 99 (2), 98 (7), 97 (86), 96 (11), 95 (3), 92 (2), 91 (7), 85 (2), 84 (3), 83 (6), 82 (6), 81 (15), 79 (2), 77 (9), 73 (5), 71 (2), 70 (2), 69 (32), 68 (4), 67 (5), 61 (2), 59 (2), 58 (2), 56 (10), 55 (87), 54 (2), 53 (2), 51 (2), 45 (3), 44 (16), 43 (64), 42 (11), 41 (16), 40 (10);

#### 4.3.32 Preparação do acetato de (2*R*,4*S*)-5-((*tert*-butildimetilsililoxi)-2,4-dimetilpentila ((2*R*,4*S*)-**102**)



Foi preparado de maneira análoga à descrita no procedimento **4.3.3.**, o monoacetato (2*S*,4*R*)-**58** (0,200 g; 1,15 mmol) foi solubilizado em DCM (7 mL) então foi adicionado à 0°C, trietilamina (0,2 mL; 1,5 mmol), DMAP catalítico e TBDMSCl (0,210 g; 1,4 mmol) em porções. Após a finalização da reação, o derivado (2*R*,4*S*)-**102** foi obtido em 87% de rendimento (0,246 g; 1 mmol)

**EM (70 eV) *m/z* (%):** 231 (1), 172 (1), 171 (4), 159 (3), 143 (2), 135 (3), 129 (3), 119 (4), 118 (8), 117 (82), 116 (1), 115 (7), 113 (1), 105 (1), 103 (1), 101 (2), 99 (2), 98 (8), 97 (100), 96 (1), 95 (1), 90 (1), 89 (8), 88 (1), 87 (1), 85 (2), 83 (1), 81 (2), 79 (1), 77 (3), 76 (3), 75 (41), 74



(3), 73 (20), 72 (1), 70 (1), 69 (20), 67 (1), 61 (3), 60 (1), 59 (3), 58 (2), 57 (3), 56 (5), 55 (87), 53 (1), 47 (2), 45 (3), 44 (1), 43 (15), 42 (1), 41 (5), 40 (1);

**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,02 (s, 6H); [0,87 (d,  $J=6,6$  Hz); 0,87 (s, 9H); 0,92 (d,  $J=6,6$  Hz), 15H]; 1,36 – 1,50 (m, 1H); 1,57 – 1,95 (m, 3H); 2,03 (s, 3H); [3,32 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=6,2$  Hz); 3,40 (dd,  $^1J=9,8$  Hz,  $^2J=5,6$  Hz), 2H]; [3,78 (dd,  $^1J=10,8$  Hz,  $^2J=6,8$  Hz); 3,93 (dd,  $^1J=10,8$  Hz,  $^2J=5,4$  Hz), 2H];

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 171,2; 69,3; 68,0; 37,4; 33,0; 30,0; 25,9; 20,9; 18,3; 17,8; 17,8; 17,5; -5,4.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Neste trabalho foram desenvolvidas metodologias sintéticas para a determinação da configuração absoluta do feromônio sexual de *Pellaea stictica*, 2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**). No desenvolvimento da proposta sintética para construção dos blocos A e B- caminho B2, foi possível obter o álcool **A** em 15% de rendimento referente ao acoplamento entre o brometo *rac*-**75** e o triflato **86**, via reagente de Grignard. As análises dos espectros de RMN das frações I e III do álcool **A**, em comparação com os dados espectroscópicos de moléculas similares descritas na literatura e juntamente com os estudos relativos à biossíntese de feromônios, foi possível direcionar a síntese para um dos grupos de diastereoisômeros. Com a análise destes dados, juntamente com a comparação dos cromatogramas do composto **A** sintético com o feromônio, foi possível inferir que este era possivelmente um dos estereoisômeros com configuração relativa *sin* para as metilas nas posições-2 e -4.

A confirmação da orientação 2,4-*sin* das metilas do álcool **A** foi realizada a partir do acoplamento do sal de fosfônio do brometo *rac*-**75** (bloco A) com o aldeído 2,4-*sin*-**93** (bloco B- caminho B3) por meio de uma olefinação de Wittig, que forneceu o álcool 2,4-*sin*-**A** em 21% de rendimento. A separação diastereoisomérica realizada no bloco B- caminho B3 foi feita a partir da recristalização do anidrido dimetilglutárico *meso*-**59**.

Para o estudo da separação cromatográfica dos estereoisômeros do álcool **A**, foram sintetizados 3 derivados, sendo a melhor resolução alcançada a qual se obteve a separação em 7 picos para os 8 estereoisômeros possíveis para o derivado sintetizado **E**. Este derivado foi obtido pela micro reação do álcool **A** com o reagente de Mohser (*R*)-**62** e pela análise em CG-DIC utilizando condições específicas para a análise foi obtida uma boa separação entre os isômeros 2,4-*sin*. A partir destes resultados foi possível concluir que o feromônio além de possuir configuração relativa 2,4-*sin* era constituído por apenas um estereoisômero.

Assim, foi realizada a síntese enantiosseletiva do brometo (*R*)-**75**, partindo-se do (*S*)-hidroxi-2-metilpropionato de metila (**45**), com as condições descritas no bloco C. Repetindo as condições para o acoplamento via olefinação de Wittig, foi obtido o composto (*8R*)-2,4-*sin*-**A** e novamente pelas análises cromatográficas foi possível indicar a configuração absoluta da metila na posição-8 como *R*, pela coeluição com o composto sintético e o derivado proveniente do extrato de *P. stictica*.

Com base na proposta biossintética, foi sintetizado o derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol (**A**), utilizando-se de uma reação cinética enzimática para a

dessimetriação do diol *meso*-**57**, pela monoacetilação estereoespecífica empregando a lipase PPL, que forneceu o intermediário monoacetato (2*S*,4*R*)-**58** com 46% de conversão e 90% de excesso enantiomérico.

O respectivo derivado (2*R*,4*R*,8*R*)-**E** foi sintetizado e em comparação com o composto produzido pelos machos de *P. stictica* foi possível confirmar a configuração absoluta do feromônio, que possui a mesma configuração do isômero sintético (2*R*,4*R*,8*R*)-2,4,8,13-tetrametiltetradecan-1-ol, comprovando a proposta biossintética de que todas as ramificações metílicas possuem a mesma orientação.

## 6. REFERÊNCIAS

- AKASAKA, K., TAMOGAMI, S., BEEMAN, R. W., MORI, K. Pheromone synthesis. Part 245: Synthesis and chromatographic analysis of the four stereoisomers of 4, 8-dimethyldecanal, the male aggregation pheromone of the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. **Tetrahedron**, v. 67, n. 1, p. 201-209, 2011.
- ALDRICH, J. R., OLIVER, J. E., LUSBY, W. R., KOCHANSKY, J. P., LOCKWOOD, J. A. Pheromone strains of the cosmopolitan pest, *Nezara viridula* (Heteroptera: Pentatomidae). **Journal of Experimental Zoology**, v. 244, n. 1, p. 171-175, 1987.
- ANDO, T., YAMAKAWA, R. Chiral methyl-branched pheromones. **Natural Product Reports**, v. 32, n. 7, p. 1007 – 1041, 2015.
- ANELLI, P. L., BIFFI, C., MONTANARI, F., QUICI, S. Fast and selective oxidation of primary alcohols to aldehydes or to carboxylic acids and of secondary alcohols to ketones mediated by oxoammonium salts under two-phase conditions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 12, p. 2559-2562, 1987.
- APPEL, R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane: a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration and P-N Linkage. **Angewandte Chemie**. v. 14, n. 12, p. 801-811, 1975.
- ARMAREGO, W. L. F., CHAI, C. L. L., **Purification of Laboratory Chemicals**, Elsevier, Canberra, 2009.
- BÂNG, J., HEDENSTRÖM, E., SJÖDIN, K. Purification, stereoisomeric analysis and quantification of sex pheromone precursors in female whole body extracts from pine sawfly species. **Journal of Chemical Ecology**, v. 37, n. 1, p. 125-133, 2011.
- BARREIROS, M. L., DAVID, J. M., DAVID, J. P. Utilização de RMN de <sup>1</sup>H na determinação da configuração absoluta de álcoois. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1061-1065, 2005.
- BAUGHMAN, T. W., SWOREN, J. C., WAGENER, K. B. The facile preparation of alkenyl metathesis synthons. **Tetrahedron**, v. 60, n. 48, p. 10943-10948, 2004.
- BELLO, J. E., MILLAR, J. G. Efficient asymmetric synthesis of long chain methyl-branched hydrocarbons, components of the contact sex pheromone of females of the cerambycid beetle *Neoclytus acuminatus acuminatus*. **Tetrahedron Asymmetry**. v. 24, n. 13-14, p. 822-826, 2013.
- BELLO, J. E., McELFRESH, J. S., MILLAR, J. G. Isolation and determination of absolute configurations of insect-produced methyl-branched hydrocarbons. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 4, p. 1077-1082, 2015.
- BELLOTA, F., D'AURIA, M. V., SEPE, V., ZAMPELLA, A. Synthetic studies on homophymine A: Stereoselective synthesis of (2*R*,3*R*,4*R*,6*R*)-3-hydroxy-2,4,6-trimethyloctanoic acid. **Tetrahedron**, v. 65, n. 18, p. 3659 – 3663, 2009.
- BERNADY, K. F., FLOYD, M. B., POLETO, J. F., WEISS, M. J. Prostaglandins and congeners. 20. Synthesis of prostaglandins via conjugate addition of lithium trans-1-

alkenyltrialkylalanate reagents. A novel reagent for conjugate 1, 4-additions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 1438-1447, 1979.

BOHLMANN, R. Synthesis of Halides. **Comprehensive Organic Chemistry**, p. 203-223, 1991.

BORDEN, J., CHONG, L., MCLEAN, J., SLESSOR, K., MORI, K. *Gnathotrichus sulcatus*: synergistic response to enantiomers of the aggregation pheromone sulcatol. **Science**, v. 192, n. 4242, p. 894-896, 1976.

BORGES, M., ALDRICH, J. R. Instar-specific defensive secretions of stink bugs (Heteroptera: Pentatomidae). **Experientia**, v. 48, p. 893-896, 1992.

BORGES, M., ZARBIN, P. H. G., FERREIRA, J. T. B., DA COSTA, M. L. M. Pheromone sharing: blends based on the same compounds for *Euschistus heros* and *Piezodorus guildinii*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 25, n. 3, p. 629-634, 1999.

BORGES, M., MILLAR, J. G., LAUMANN, R. A., MORAES, M. C. B. A male-produced sex pheromone from the neotropical redbanded stink bug, *Piezodorus guildinii* (W.). **Journal of Chemical Ecology**, v. 33, n. 6, p. 1235-1248, 2007.

BORG-KARLSON, A. K., TENGO, J., VALTEROVA, I., UNELIUS, C. R., TAGHIZADEH, T., TOLASCH, T., FRANCKE, W. (S)-(+)-Linalool, a mate attractant pheromone component in the bee *Colletes cunicularius*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 29, n. 1, p. 1-14, 2003.

BUGH, V. G. in: **BugGuide**, 2013. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1031600>> e <<https://bugguide.net/node/view/1031601>>. Acesso em 17 fev. 2021.

BUTENANDT, V. A. Über den sexual-lockstoff des seidenspinners *Bombyx mori* **Reindarstellung und konstitution z. Naturforschg**, v. 14, p. 283, 1959.

BYRNE, K. J., SWIGAR, A. A., SILVERSTEIN, R. M., BORDEN, J. H., STOKKINK, E. Sulcatol: Population aggregation pheromone in the scolytid beetle, *Gnathotrichus sulcatus*. **Journal of Insect Physiology**, v. 20, n. 10, p. 1895-1900, 1974.

BYRNE, P. A., GILHEANY, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n.16, p. 6670-6696, 2013.

CAHIEZ, G., GAGER, O., MOYEUX, A., DELACROIX, T. Efficient Procedures to Prepare Primary and Secondary Alkyl Halides from Alkanols via the Corresponding Sulfonates under Mild Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 354, n. 8, p. 1519-1528, 2012.

CAREY, F. A., SUNDBERG, R. J. Functional Group: Interconversion by Nucleophilic Substitution. **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis**. p. 141-189, 2002.

CARVAJAL, M. A., VARGAS, C. J., FAÚNDEZ, E. I. New data on *Pellaea stictica* Dallas (Heteroptera: Pentatomidae) in South America. **Revista Chilena de Entomologia**, v.45, n. 3, 2019.

CATERINO, M. S. in: BugGuide, 2014. Disponível em: <https://bugguide.net/node/view/887037>>. Acesso em 19 fev. 2021.

CHAUDHARY, S. K., HERNANDEZ, O. 4-Dimethylaminopyridine: an efficient and selective catalyst for the silylation of alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 20, n. 2, p. 99-102, 1979.

CHIN, Y. J., WANG, S. Y., LOH, T. P. Synthesis of Iriomoteolide-1a C13-C23 Fragment via Asymmetric Conjugate Addition and Julia-Kocienski Couplig Reaction. **Organic Letters**, v. 11, n. 16, p. 3674-3676, 2009.

CHUMAN, T., MOCHIZUKI, K., MORI, M., KOHNO, M., KATO, K., NOGUCHI, M. *Lasioderma* Chemistry Sex pheromone of cigarette beetle (*Lasioderma serricorne* F.). **Journal of Chemical Ecology**, v. 11, n.4, p. 417-434, 1985.

CIRIMINNA, R., PAGLIARO, M. Industrial oxidations with organocatalyst TEMPO and its derivatives. **Organic Process Research & Development**, v. 14, n. 1, p. 245-251, 2010.

CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. Pericyclic Reactions 1: Cycloadditions. **Organic Chemistry**, 2001.

CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. Chapter 17: Elimination reactions. **Organic Chemistry**, 2012.

CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, S. Chemeoselectivity and Protecting Groups. **Organic Chemistry**, 2001.

COREY, E. J., VENKATESWARLU, A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyl dimethylsilyl derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 17, p. 6190-6191, 1972.

COREY, E. J., NIWA, H., KNOLLE, J. Total synthesis of (*S*)-12-hydroxy-5,8,14-*cis*-10-*trans*-eicosatetraenoic acid (Samuelsson's HETE). **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 6, p. 1942-1943, 1978.

CRET, I. in: **BugGuide**, 2013. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/877427>>. Acesso em 18 fev. 2021.

CRIGEE, R. Mechanism of ozonolysis. **Angewandte Chemie**. v. 14, n. 11, p. 745-752, 1975.

CROUSE, G. D., TERANDO, N. H. Synthesis of <sup>14</sup>C-radiolabelled tilmicosin. **Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals**, v. 27, n. 4, p. 465-471, 1989.

DALE, J A., DULL, D. L., MOSHER, H. S.  $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 34, n. 9, p. 2543-2549, 1969.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach**, Wiley, 2009.

DHONTHULACHITTY, C., KOTHAKAPU, S. R., NEELLA, C. K. An efficient practical tosylation of phenols, amines, and alcohols employing mild reagent [DMAPT<sub>s</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 41, p. 4620-4623, 2016.

DHONTHULACHITTY, C., KOTHAKAPU, S. R., SHEKUNTI, R. K., NEELLA, C. K. [DMAPT<sub>s</sub>]<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>: A Promising Versatile Regioselective Tosyl Transfer Reagent. **Chemistry Select**, v. 2, n. 19, p. 5321-5328, 2017.

DICKE, M., SVELIS, M. W. Infochemical terminology: based on cost-benefit analysis rather than origin of compounds? **Functional ecology**, p. 131-139, 1988.

EARNSHAW, A. in: **EcoRegistros.org – Registros ecológicos da comunidade**, 2019. Disponível em: [http://www.ecoregistros.org/site\\_br/imagen.php?id=321231](http://www.ecoregistros.org/site_br/imagen.php?id=321231)>. Acesso em 18 fev. 2021.

ECKERT, T. S. An improved preparation of a Grignard reagent. **Journal of Chemical Education**, v. 64, n. 2, p. 179, 1987.

FÁVARO, C. F., RODRIGUES, M. A. D. M., ALDRICH, J. R., ZARBIN, P. H. Identification of semiochemicals in adults and nymphs of the stink bug *Pallantia macunaima* Grazia (Hemiptera: Pentatomidae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 1, p. 58-64, 2011.

FÁVARO, C. F., ZARBIN, P. H. Identification of the defensive compounds in metathoracic and dorsal abdominal glands of the stink bugs *Loxa deducta* and *Pellaea stictica* (Heteroptera: Pentatomidae). **Química Nova**, v. 35, n. 8, p. 1582-1586, 2012.

FÁVARO, C. F., SANTOS, T. B., ZARBIN, P. H. Defensive compounds and male-produced sex pheromone of the stink bug, *Agroecus griseus*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, n. 9, p. 1124-1132, 2012.

FÁVARO, C. F., ZARBIN, P. H. Identification of (Z)-4-and 1-tridecene in the metathoracic gland secretions of stink bugs employing the GC/FT-IR technique. **Journal of Chemical Ecology**, v. 39, n. 9, p. 1182-1185, 2013.

FÁVARO, C. F., SOLDI, R. A., ANDO, T., ALDRICH, J. R., ZARBIN, P. H. (6R,10S)-Pallantione: the first ketone identified as sex pheromone in stink bugs. **Organic Letters**, v. 15, n. 8, p. 1822-1825, 2013.

FÁVARO, C. F. Ecologia química dos percevejos *Agroecus griseus*, *Pallantia macunaima* e *Pellaea stictica* (Heteroptera: Pentatomidae). **Tese de Doutorado**, Departamento de Química., 2013.

FÁVARO, C. F., MILLAR, J. G., ZARBIN, P. H. Identification and Synthesis of the Male-produced Sex Pheromone of the Stink Bug, *Pellaea stictica*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 41, n. 9, p. 859-868, 2015.

FERREIRA, J. T. B., ZARBIN, P. H. G. Pheromone syntheses: A tropical approach. Enantioselective synthesis of the (2R,6S,10S) and (2S,6S,10S) isomers of methyl 2,6,10-trimethyldodecanoate. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 381-388, 1996.



FINLEY, K. T., CALL, R., SOVOCOL, G. W., HAYLES, W. J. Kinetic investigation of the classic Michael reaction. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 571-573, 1967.

FORMSTONE, B. in: **BWARS** – Bees, Wasps and Ants Recording Society, 2012. Disponível em: <<https://www.bwars.com/bee/colletidae/colletes-cunicularius>>. Acesso em 19 fev. 2021.

FOUQUET, G., SCHLOSSER, M. Improved Carbon-Carbon Linking by Controlled Copper Catalysis. **Angewandte Chemie**, v. 13, n. 1, p. 82-83, 1974.

FUJITA, K., MORI, K. Synthesis of (2*R*,4*R*)-Supellapyrone, the Sex Pheromone of the Brownbanded Cockroach, *Supella longipalpa*, and Its Three Stereoisomers. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 3, p. 493-502, 2001.

GALLAGHER, J. in: BugGuide, 2017. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1329772>>. Acesso em 18 fev. 2021.

GELETNEKY, C., BERGER, S. The mechanism of ozonolysis revisited by <sup>17</sup>O-NMR spectroscopy. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1998, n. 8, p. 1625-1627, 1998.

GILMAN, H., KIRBY, R. H. A simplified preparation of activated magnesium for grignard reagents. **Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas**, v. 54, n. 7, p. 577-583, 1935.

GRAZIA, J., FREY-DA-SILVA, A. Description of immatures of *Loxa deducta* Walker and *Pallantia macunaima* Grazia (Heteroptera: Pentatomidae) on privet, *Ligustrum lucidum* Ait. **Neotropical Entomology**, v. 30, n. 1, p. 73-80, 2001.

GROSS, J. in: Joyce Gross Photography, 2007. Disponível em: <[https://joycegross.com/images.php?img=2222\\_1405](https://joycegross.com/images.php?img=2222_1405)>. Acesso em 19 fev. 2021.

HANIOTAKIS, G., FRANCKE, W., MORI, K., REDLICH, H., SCHURIG, V. Sex-specific activity of (*R*)-(-)-and (*S*)-(+)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecane, the major pheromone of *Dacus oleae*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 12, n. 6, p. 1559-1568, 1986.

HARTUNG, W. H., SIMONOFF, R. Hydrogenolysis of benzyl groups attached to oxygen, nitrogen or sulfur. **Organic Reactions**, v. 7, p. 263 – 326, 2004.

HEATHCOCK, C. H., RATCLIFFE, R. Stereoselective total synthesis of the guaiazulenyl sesquiterpenoids.  $\alpha$ -bulnesene and bulnesol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 7, p. 1746-1757, 1971.

HENRY, T. J. New United States records for two Heteroptera: *Pellaea stictica* (Pentatomidae) and *Rhinacloa pallidipes* (Miridae). **Proceedings of the Entomological Society of Washington**, v. 86, n. 3, p. 519-520, 1984.

HERBER, C., BREIT, B. Iterative Deoxypropionate Synthesis Based on a Copper-Mediated Directed Allylic Substitution: Formal Total Synthesis of Borrelidin (C3-C11 Fragment). **Chemistry-A European Journal**, v. 12, n. 25, p. 6684-6691, 2006.



HO, H. Y., MILLAR, J. G. Identification and synthesis of male-produced sex pheromone components of the stink bugs *Chlorochroa ligata* and *Chlorochroa uhleri*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 27, n. 10, p. 2067-2095, 2001.

HOGUE, A. in: BugGuide, 2018. Disponível em: < <https://bugguide.net/node/view/1508744> >. Acesso em 19 fev. 2021.

HOYE, T. R., JEFFREY, C. S., SHAO, F. Mosher ester analysis for the determination of absolute configuration of stereogenic (chiral) carbinol carbons. **Nature Protocols**, v. 2, n. 10, p. 2451-2458, 2007.

ISHIKAWA, T., KADOYA, R., HARUKA, M. A., TAKAHASHI, H., KAISI, Y., MIZUTA, T., YOSHIKAI, K., SAITO, S. Revisiting [3+3] route to 1,3-cyclohexanedione frameworks: Hidden aspect of thermodynamically controlled enolates **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p. 8000-8009, 2001.

IWAKI, S., MARUMO, S., SAITO, T., YAMADA, M., KATAGIRI, K. Synthesis and activity of optically active disparlure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, n. 25, p. 7842-7844, 1974.

JONES, L. A., SUMNER JR, C. E., FRANZUS, B., HUANG, T. T-S., SNYDER, E. I. The intermediate from the triphenylphosphine-tetrachloromethane-alcohol reaction: relative rates of intermediate formation, kinetic, and mechanism of intermediate decomposition. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, p. 2821-2827, 1978.

KABALKA, G. W., VARMA, M., VARMA, R. The tosylation of alcohols. **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n. 12, p. 2386-2388, 1986.

KAMEDA, Y., NAGANO, H. Radical mediated stereoselective synthesis of (4*R*,8*R*)-4,8-dimethyldecanal, an aggregation pheromone of *Tribolium* flour beetles. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9751-9757, 2006.

KANTH, J. V. B., PERIASAMY, M. Selective reduction of carboxylic acid into alcohols using sodium borohydride and iodine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 20, p. 5946-5965, 1991.

KARLSON, P., LÜSCHER, M. 'Pheromones': a new term for a class of biologically active substances. **Nature**, v. 183, n. 4653, p. 55-56, 1959.

KATTNIG, E., ALBERT, M. Counterion-directed regioselective acetylation of octyl  $\beta$ -D-glucopyranoside. **Organic Letters**, v. 6, n. 6, p. 945-948, 2004.

KHAN, A. T., MONDAL, E. A highly efficient and useful synthetic protocol for the cleavage of ter-butyldimethylsilyl (TBS) ethers using a catalytic amount of acetyl chloride in dry methanol. **Synlett**, v. 2003, n. 05, p. 0694-0698, 2003.

KHAN, I., PRAKASH, A., AGASHE, D. Divergent immune priming responses across flour beetle life stages and populations. **Ecology and Evolution**, v. 6, n. 21, p. 7847-7855, 2016.

KOTSUKI, H., KADOTA, I., OCHI, M. A novel carbon-carbon bond-forming reaction of triflates with copper (I)-catalyzed Grignard reagents. A new concise and enantiospecific synthesis of (+)-exo-brevicomin, (5*R*,6*S*)-(-)-6-acetoxy-5-hexadecanolide, and L-factor. **Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 14, p. 4417-4422, 1990.

LAUTENS, M., COLUCCI, J. T., HIEBERT, S., SMITH, N. D., BOUCHAIN, G. Total synthesis of ionomycin using ring-opening strategies. **Organic Letters**, v. 4, p. 1879-1882, 2002.

LEAL, W. S. Chemical communication in scarab beetles: reciprocal behavior agonist-antagonist activities of chiral pheromones. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 22, p. 12113-12115, 1996.

LEONHARDT, S. D., MENZEL, F., NEHRING, V., SCHMITT, T. Ecology and evolution of communication in social insects. **Cell**, v. 164, n. 6, p. 1277-1287, 2016.

LEVINSON, H. Z., LEVINSON, A. R., Pheromone biology of the tobacco beetle (*Lasioderma serricornis* F., Anobiidae) with notes on the pheromone antagonism between 4*S*,6*S*,7*S*- and 4*S*,6*S*,7*R*-serricornin. **Journal of Applied Entomology**, v. 103, n. 1-5, p. 217-240, 1987.

LI, S., LIANG, S., TAN, W., XU, Z., YE, T. Total synthesis of emericellamides A and B. **Tetrahedron**, v. 65, n. 13, p. 2695-2702, 2009.

LI, J. J. **Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications**. Springer Science & Business Media, 2010.

LIN, G., XU, W. Enzymatic synthesis of (2*E*, 4*E*)-(6*R*, 10*R*)-4, 6, 10, 12-tetramethyl-2,4-tridecadien-7-one, the sex pheromone of *Matsucoccus matsumurae* Japanese pine bast scale. **Bio+0+3organic and Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 3, p. 375-380, 1996.

LUM, T. K., WANG, S. Y., LOH, T. P. A Highly Catalytic Asymmetric Conjugate Addition Synthesis of the C14-C20 Fragment of Antibiotic TMC-151A, Siphonarienal and Siphonarienone. **Organic Letters**, v. 10, n. 5, p. 761-764, 2008.

MARKISZ, J. A., GETTLER, J. D. Quantitative aspects of base-catalyzed Michael addition: Mechanistic study of structural and medium effects on rate. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 47, n. 11, p. 1965-1979, 1969.

MASAKI, Y., NAGATA, K., SERIZAWA, Y., KAJI, K. Short-step synthesis of optically and biologically active exo-brevicomin. **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 52, p. 5553-5554, 1982.

MATTOS, M. C. de, MARZORATI, L. Michael addition. Mechanistic aspects. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 710-714, 1999.

MCDUGAL, P. G., RICO, J. G., IM OH, Y., CONDON, B. D., A convenient procedure for the monosilylation of symmetric 1,n-diols. **Journal of Organic Chemistry**. v. 51, n. 17, p. 3388-3390, 1986.

MCLAFFERTY, F. W., TURECEK, F. Interpretation of mass spectra **University Science books**, 1993.

MERCER, J. A. M., BURNS, N. Z. Natural products – Emulation illuminates biosynthesis. **Nature Chemistry**, v. 7, n. 11, p. 860, 2015.

MEYER, F., HARRISON, A. G. A mechanism for tropylium ion formation by electron impact. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 22, p. 4757-4761, 1964.

MILLAR, J. G. Pheromones of true bugs. **The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals II**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 37-84, 2005.

MILLER, D. R., BORDEN, J. H., SLESSOR, K. N. Enantiospecific pheromone production and response profiles for populations of pine engraver, *Ips pini* (Say) (Coleoptera: Scolytidae), in British Columbia. **Journal of Chemical Ecology**, v. 22, n. 11, p. 2157-2172, 1996.

MORAES, M. C., PAREJA, M., LAUMANN, R. A., BORGES, M. The chemical volatiles (Semiochemicals) produced by neotropical stink bugs (Hemiptera: Pentatomidae). **Neotropical Entomology**, v. 37, n. 5, p. 489-505, 2008.

MOREIRA, J. A., CORRÊA, A. G. Enantioselective synthesis of three stereoisomers of 5,9-dimethylpentadecane, sex pheromone component of *Leucoptera coffeella*, from (-)-isopulegol. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 14, n. 23, p. 3787-3795, 2003.

MORI, K. Synthesis of exo-brevicomin, the pheromone of western pine beetle, to obtain optically active forms of known absolute configuration. **Tetrahedron**, v. 30, n. 23-24, p. 4223-4227, 1974.

MORI, K. Synthesis of optically active forms of sulcatol: The aggregation pheromone in the scolytid beetle, *Gnathotrichus sulcatus*. **Tetrahedron**, v. 31, n. 24, p. 3011-3012, 1975.

MORI, K. Absolute configuration of (+)-ipsdienol, the pheromone of *Ips paraconfusus* lanier, as determined by the synthesis of its (R)-(-)-isomer. **Tetrahedron Letters**, v. 17, n. 19, p. 1609-1612, 1976.

MORI, K., UEMATSU, T., YANAGI, K., MINOBE, M. Synthesis of the optically active forms of 4, 10-dihydroxy-1, 7-dioxaspiro [5.5] undecane and their conversion to the enantiomers of 1, 7-dioxaspiro [5.5] undecane, the olive fly pheromone. **Tetrahedron**, v. 41, n. 13, p. 2751-2758, 1985.

MORI, K. Synthesis of optically active pheromones. **Tetrahedron**, v. 45, n. 11, p. 3233-3298, 1989.

MORI, K., MURATA, N. Synthesis of methyl 2, 6, 10-trimethyltridecanoate, the male-produced pheromone of the stink bugs, *Euschistus heros* and *E. obscurus*, as a stereoisomeric mixture. **Liebigs Ann. Chem**, v. 1994, p. 637-639, 1994.

MORI, K., OHTAKI, T., OHRUI, H., BERKEBILE, D. R., CARLSON, D. A. Synthesis of the Four Stereoisomers of 6-Acetoxy-19-methylnonacosane, the Most Potent Component of the Female Sex Pheromone of the New World Screwworm Fly, with Special Emphasis on Partial

Racemization in the Course of Catalytic Hydrogenation. **European journal of organic chemistry**, v. 2004, n. 5, p. 1089-1096, 2004.

MORI, K. Significance of chirality in pheromone science. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 24, p. 7505-7523, 2007.

MORI, K. New syntheses of 1,7-dimethylnonyl propanoate, the western corn rootworm pheromone in four different ways via cross metathesis, alkylation and coupling reactions. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 74, n. 3, p. 595-600, 2010.

MORI, M., MOCHIZUKI, K., KOHNO, M., CHUMAN, T., OHNISHI, A., WATANABE, H., MORI, K. Inhibitory action of (4*S*,6*S*,7*R*)-isomer to pheromonal activity of serricornin, (4*S*,6*S*,7*S*)-7-hydroxy-4,6-dimethyl-3-nonanone. **Journal of Chemical Ecology**, v. 12, n. 1, p. 83-89, 1986.

MORRIS, B. D., SMYTH, R. R., FOSTER, S. P., HOFFMANN, M. P. ROELOFS, W. L., FRANKE, S., FRANCKE, S. Vittatalactone, a  $\beta$ -Lactone from the Striped Cucumber Beetle, *Acalymma vittatum*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 1, p. 26-30, 2005.

MUNDY, B. P., ELLERD, M. G., FAVALORO JR, F. G. Fischer Esterification. **Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis**. John Wiley & Sons, 2005.

MURAKI, Y., TAGURI, T., YAMAMOTO, M., ZARBIN, P. H. G., ANDO, T. Synthesis of All Four Stereoisomers of 6, 10, 13-Trimethyltetradecan-2-one, a Sex Pheromone Component Produced by Males of the Stink Bug *Pallantia macunaima*. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 11, p. 2209-2215, 2013.

MURAKI, Y., TAGURI, T., YAMAKAWA, R., ANDO, T. Synthesis and field evaluation of stereoisomers and analogues of 5-methylheptadecan-7-ol, an unusual sex pheromone component of the lichen moth, *Miltochrista calamina*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 40, n. 3, p. 250-258, 2014.

NEGISHI, E., TAN, Z., LIANG, B., NOVAK, T. An efficient and general route to reduced polypropionates via Zr-catalyzed asymmetric C-C bond formation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 16, p. 5782-5787, 2004.

NORDLUND, D. A., LEWIS, W. J. Terminology of chemical releasing stimuli in intraspecific and interspecific interactions. **Journal of Chemical Ecology**, v. 2, n. 2, p. 211-220, 1976.

NYSTROM, R. F., BROWN, W. G. Reduction of organic compounds by lithium aluminum hydride II. Carboxylic acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 69, n. 10, p. 2548-2549, 1947.

OLIVEIRA, A. R. M., WOSCH, C. L. Ozonólise: a busca por um mecanismo. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1482 – 1485, 2012.

PANIZZI, A. R., GRAZIA, J. Stink bugs (Heteroptera, Pentatomidae) and an unique host plant in the Brazilian subtropics. **Iheringia. Série Zoologia**, n. 90, p. 21-35, 2001.

PAQUETTE, L. A., BOULET, S. L. Toward a total synthesis of okilactomycin. 1. A direct enantiocontrolled route for the western sector. **Synthesis**, v. 2002, n. 07, p. 0888-0894, 2002.

PARK, J. H., HAN, K. S., MORI, K., BOO, K. S. Right stereoisomers for sex pheromone components of the apple leafminer, *Lyonetia prunifoliella*, in Korea. **Journal of Chemical Ecology**, v. 28, n. 12, p. 2515-2525, 2002.

PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G., VYVYAN, J. R. Chapter 8: Mass Spectrometry. **Introduction to Spectroscopy**, Cengage Learning, 2008.

PFAFF, D.; NEMECEK, G.; PODLECH, J. A Lewis acid-promoted Pinner reaction. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 1572-1577, 2013.

QUINN, M. A. in: BugGuide, 2012. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/687627>>. Acesso em 18 fev. 2021.

QUINN, M. A. in: BugGuide, 2017. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1396214>>. Acesso em 18 fev. 2021.

RIKEN GREEN, 2021 – autor desconhecido. Disponível em: <<http://www.rikengreen.co.jp/ryokukashizai/reference/vermin/oosakasujikogane.html>>. Acesso em 19 fev. 2021.

RODRIGUES, M. A. C. D. M., Biologia e ecologia química de percevejos neotropicais (Heteroptera: Pentatomidae, Coreidae), **Tese de Doutorado**, Departamento de Entomologia, 2011.

ROOS, J., EFFENBERGER, F. Hydroxynitrile lyase catalyzed enantioselective HCN addition to O-protected  $\alpha$ -hydroxyaldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, n. 14, p. 2817-2828, 1999.

ROSENFELD, J. in: **BugGuide**, 2016. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1249548>>. Acesso em 18 fev. 2021

SILVA, J. J. in: **Embrapa**, 2013. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/en/soja/busca-de-imagens/-/midia/846001/euschistus-heros-adulto>>. Acesso em 18 fev. 2021.

SCHLOSSER, M., BOSSERT, H. The “two-fold reaction” benchmark applied to the copper catalyzed assembling of 1 $\omega$ -difunctional hydrocarbon chains. **Tetrahedron**, v. 47, n. 32, p. 6287-6292, 1991.

SCHMIDT, Y., BREIT, B. Enantioselective total synthesis and determination of absolute configuration of vittatalactone. **Organic Letters**, v. 11, n. 21, p. 4767-4769, 2009.

SCHMIDT, Y., LEHR, K., BREUNINGER, U., BRAND, G., REISS, T., BREIT, B. Enantioselective total synthesis of the unnatural and the natural stereoisomers of vittatalactone. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 13, p. 4424-4433, 2010.

SCRIVEN, E. F. V. 4-Dialkylaminopyridines: super acylation and alkylation catalysts. **Chemical Society Reviews**, v. 12, n. 2, p. 129-161, 1983.

SEYBOLD, S. J., OHTSUKA, T., WOOD, D. L., KUBO, I. Enantiomeric composition of ipsdienol: A chemotaxonomic character for north American populations of *Ips spp.* in the *pini* subgeneric group (Coleoptera: Scolytidae). **Journal of Chemical Ecology**, v. 21, n. 7, p. 995-1016, 1995.

SHAHAN, T. in: **Flickr**, 2014. Disponível em: <<https://www.flickr.com/photos/oragriculture/14660891039/>>. Acesso em 18 fev. 2021.

SILVERMAN, G. S., RAKITA, P. E. **Handbook of Grignard Reagents**, CRC Press, 1996.

SILVERSTEIN, R. M., BROWNLESS, R. G., BELLAS, T. E., WOOD, D. L., BXOWNE, L. E. Brevicomín: principal sex attractant in the frass of the female western pine beetle. **Science**, v. 59, n. 3817, p.889 - 891, 1968.

SHI, X., LEAL, W. S., LIU, Z., SCHRADER, E., MEINWALD, J. A new synthesis of alkylated 2H-pyran-2-ones and its application to the determination of the relative and absolute configuration of supellapyrone, sex pheromone of the brownbanded cockroach, *Supella longipalpa*. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 1, p. 71-74, 1995.

SLAGLE, J. D., HUANG, T. T. S., FRANZUS, B. Mechanism of the triphenylphosphine-tetrachloromethane-alcohol reaction: pericyclic or clustered ion pairs? **Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n. 17, p. 3526-3530, 1981.

SLESSOR, K. N., KAMINSKI, L. A., KING, G. G., WINSTON, M. L. Semiochemicals of the honeybee queen mandibular glands. **Journal of Chemical Ecology**, v. 16, n. 3, p. 851-860, 1990.

SMITH, M., MARCH, J., Chapter 10: Aliphatic substitution: Nucleophilic and organometallic. **March's Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. New Jersey: John Wiley & Sons, v., p. 501, 2007.

SMITH, S. M., HULCR, J. Scolytus and other economically important bark and ambrosia beetles. In: **Bark Beetles**. Academic Press, 2015. p. 495-531.

SOLDI, R. A., SZCZERBOWSKI, D., ZARBIN, P. H. G. A new enantioselective synthesis of the four stereoisomers of pallantione, the male-produced sex pheromone of *Pallantia macunaima* (Hemiptera: Pentatomidae). **Tetrahedron**, v. 74, n. 1, p. 88-98, 2018.

SUZUKI, T., KOZAKI, J., SUGAWARA, R., MORI, K. Biological activities of the analogs of the aggregation pheromone of *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae). **Applied Entomology and Zoology**, v. 19, n. 1, p. 15-20, 1984.

SZCZERBOWSKI, D. Síntese total de produtos naturais isolados de *Edessa meditabunda* (Hemiptera: Pentatomidae) e *Eleutherodactylus iberia* (Anura: Eleutherodactylidae). **Tese de Doutorado**, Departamento de Química, 2016.

SZCZERBOWSKI, D., SCHULZ, S., ZARBIN, P. H. G. Total synthesis of four stereoisomers of methyl 4, 8, 12-trimethylpentadecanoate, a major component of the sex pheromone of the



stink bug *Edessa meditabunda*. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 26, p. 5034-5044, 2020.

TAGURI, T., YAMAKAWA, R., FUJII, T., MURAKI, Y., ANDO, T. Stereospecific inversion of secondary tosylates to yield chiral methyl-branched building blocks, applied to the asymmetric synthesis of leafminer sex pheromones. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, n. 11-12, p. 852-858, 2012.

TAGURI, T., YAMAMOTO, M., FUJII, T., MURAKI, Y., ANDO, T. Synthesis of Four Stereoisomers of (*S*)-2-Methylpent-3-yl 3, 13-Dimethylpentadecanoate, a Sex Pheromone of the Bagworm Moth *Clania variegata*, Using Stereospecific Inversion of Secondary Sulfonates as a Key Step. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 30, p. 6924-6933, 2013.

TAGURI, T., YAGINUMA, K., YAMAMOTO, M., FUJII, T., ANDO, T. Enantiospecific synthesis and field evaluation of four stereoisomers of 10,14-dimethyloctadec-1-ene, a sex pheromone component secreted by female moths of the apple leafminer. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 78, n. 5, p. 761-765, 2014.

TAI, A., SYOUNO, E., TANAKA, K., FUJITA, M., SUGIMURA, T., YASUTOMO, H., KAKIZAKI, M., HARA, H., NAITO, T. Regio- and stereochemical study of sex pheromone of pine sawfly *Diprion nipponica*. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 75, n. 1, p. 111-121, 2002.

TAMURA, M., KOCHI, J. Coupling of Grignard reagents with organic halides. **Synthesis**, v. 1971, n. 6, p. 303-305, 1971.

TERAO, J., TODO, H., BEGUM, S. A., KUNIYASU, H., KAMBE, N. Copper-catalyzed cross-coupling reaction of Grignard reagents with primary-alkyl halides: remarkable effect of 1-phenylpropyne. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 12, p. 2086-2089, 2007.

TOJO, G., FERNANDEZ, M. Oxidations mediated by TEMPO and related-stable nitroxide radicals (Anelli Oxidation). **Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice**, p. 214-253, 2006.

TREMATERRA, P., Integrated pest management of stored-product insects: practical utilization of pheromones. **Anzeiger für Schädlingskunde, Pflanzenschutz, Umweltschutz**, v. 70, p. 41-44, 1997.

TUMLINSON, J. H., KLEIN, M. G., DOOLITTLE, R. E., LADD, T. L., PROVEAUX, A. T. Identification of the female Japanese beetle sex pheromone: inhibition of male by an enantiomer. **Science**, v. 197, n. 4305, p. 789-792, 1977.

VEGA, F. E., HOFSTETTER, R. W. (Ed.). **Bark beetles: biology and ecology of native and invasive species**. Academic Press, 2014.

VIDAL, D. M. Identificação e síntese dos componentes do feromônio sexual de *Condylorrhiza vestigialis* (Lepidoptera: Crambidae) e *Edessa meditabunda* (Hemiptera: Pentatomidae), Dissertação de **Mestrado**, Departamento de Química, 2012.

VITANZA, S. in: **BugGuide**, 2012. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1473168/bgimage>>. Acesso em 18 fev. 2021.

VITANZA, S. in: **BugGuide**, 2017. Disponível em: <<https://bugguide.net/node/view/1404405>>. Acesso em 19 fev. 2021.

WANG, Y. F., CHEN, C. S., GIRDAUKAS, G., SIH, C. J. Bifunctional chiral synthons via biochemical methods III. Optical purity enhancement in enzymic asymmetric catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 12, p. 3695-3696, 1984.

WANG, Y., DONG, X., LAROCK, R. C. Synthesis of naturally occurring pyridine alkaloids via palladium-catalyzed coupling/migration chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, n. 8, p. 3090-3098, 2003.

WANG, S-Y., JI, S-J., LOH, T-P. Cu (I) Tol-BINAP-catalyzed enantioselective Michael reactions of Grignard reagents and unsaturated esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 2, p. 276-277, 2007.

WANG, S., ZHANG, A. An improved copper-catalyzed cross-coupling reaction of alkyl triflates with primary alkyl Grignard reagents. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 40, n. 3, p. 293-301, 2008.

WANG, S. Y., LUM, T. K., JI, S. J., LOH, T. P. Highly Efficient Copper (I) Iodide-Tolyl-BINAP-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Methylmagnesium Bromide to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 5, p. 673-677, 2008.

WANG, S. Y., SONG, P., CHAN, L. Y., LOH, T. P. Total synthesis of *Phytophthora* mating hormone  $\alpha 1$ . **Organic Letters**, v. 12, n. 22, p. 5166-5169, 2010.

WANG, Z. Wurtz Synthesis. **Comprehensive Organic Name Reaction and Reagents**, 2010.

WENZEL, T. J. Strategies for using NMR spectroscopy to determine absolute configuration. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 28, n. 10, p. 1212-1219, 2017.

WOODWARD, S. Organocopper for the craftsman cunning at his trade. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 35, p. 5560-5562, 2005.

YADAV, J. S., CHARY, N., YADAV, N. N., SENGUPTA, S., REDDY, B. V. S. Divergent enantioselective total synthesis of Siphonarienal, Siphonarienone and Pectinatone. **Helvetica Chimica Acta**, v. 96, p. 1968 – 1976, 2013.

YEW, J. Y., CHUNG, H. Insect pheromones: an overview of function, form and discovery. **Progress in lipid research**, v. 59, p. 88-105. 2015.

YOSHIKAI, N., NAKAMURA, E. Mechanisms of nucleophilic organocopper (I) reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 4, p. 2339-2372, 2012.

ZARBIN, P. H. G., CRUZ, W. O., FERREIRA, J. T. B. Stereospecific synthesis of two isomers of (4, 8)-dimethyldecanal: the aggregation pheromone of *Tribolium spp.* **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 9, n. 5, p. 511-513, 1998.



ZARBIN, P. H. G, FERREIRA, J. T. B., LEAL, W. S. Metodologias gerais empregadas no isolamento e identificação estrutural de feromônios de insetos. **Química Nova**, v. 22, p. 263-268, 1999.

ZARBIN, P. H. G., RODRIGUES, M. A., LIMA, E. R. Insect pheromones: technology and challenges for a competitive agriculture in Brazil. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p.722-731, 2009.

ZARBIN, P. H. G., FÁVARO, C. F., VIDAL, D. M., RODRIGUES, M. A.C. M. Male-produced sex pheromone of the stink bug *Edessa meditabunda*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 38, n. 7, p. 825-835, 2012.

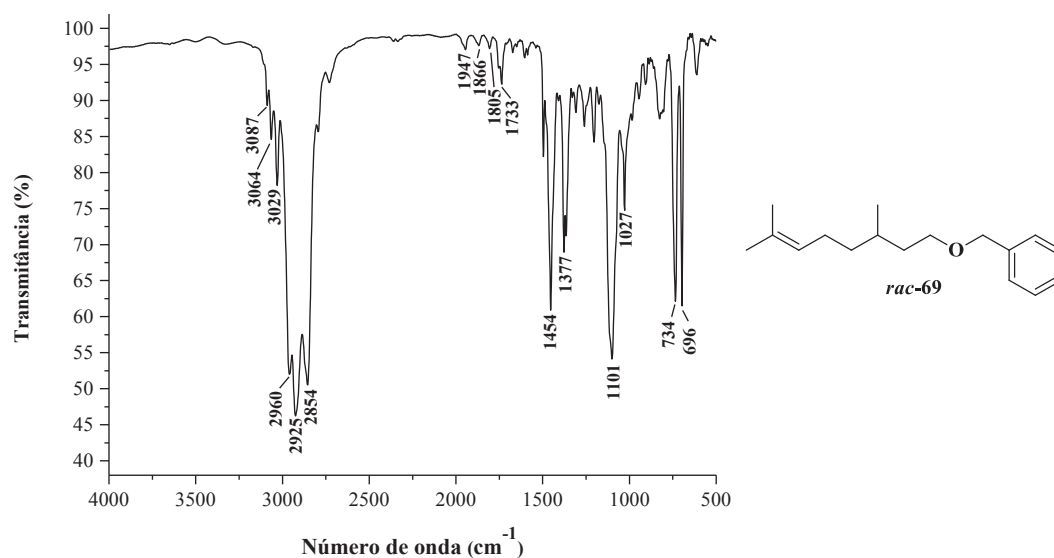
ZHAI, H.; HRABAR, M.; GRIES, R. GRIES, G.; BRITTON, R. Total synthesis, stereochemical assignment, and field-testing of the sex pheromone of the strepsipteran *Xenos peckii*. **Chemistry–A European Journal**, v. 22, n. 18, p. 6190-6193, 2016.

ZHENG, J. F., LAN, H. Q., YANG, R. F., PENG, Q. L., XIAO, Z. H., TUO, S. C., HU, K. Z., XIANG, Y. G., WEI, Z., ZHANG, Z., HUANG, P. Q. Asymmetric Syntheses of the Sex Pheromones of Pine Sawflies, Their Homologs and Stereoisomers. **Helvetica Chimica Acta**, v. 95, n. 10, p. 1799-1808, 2012.

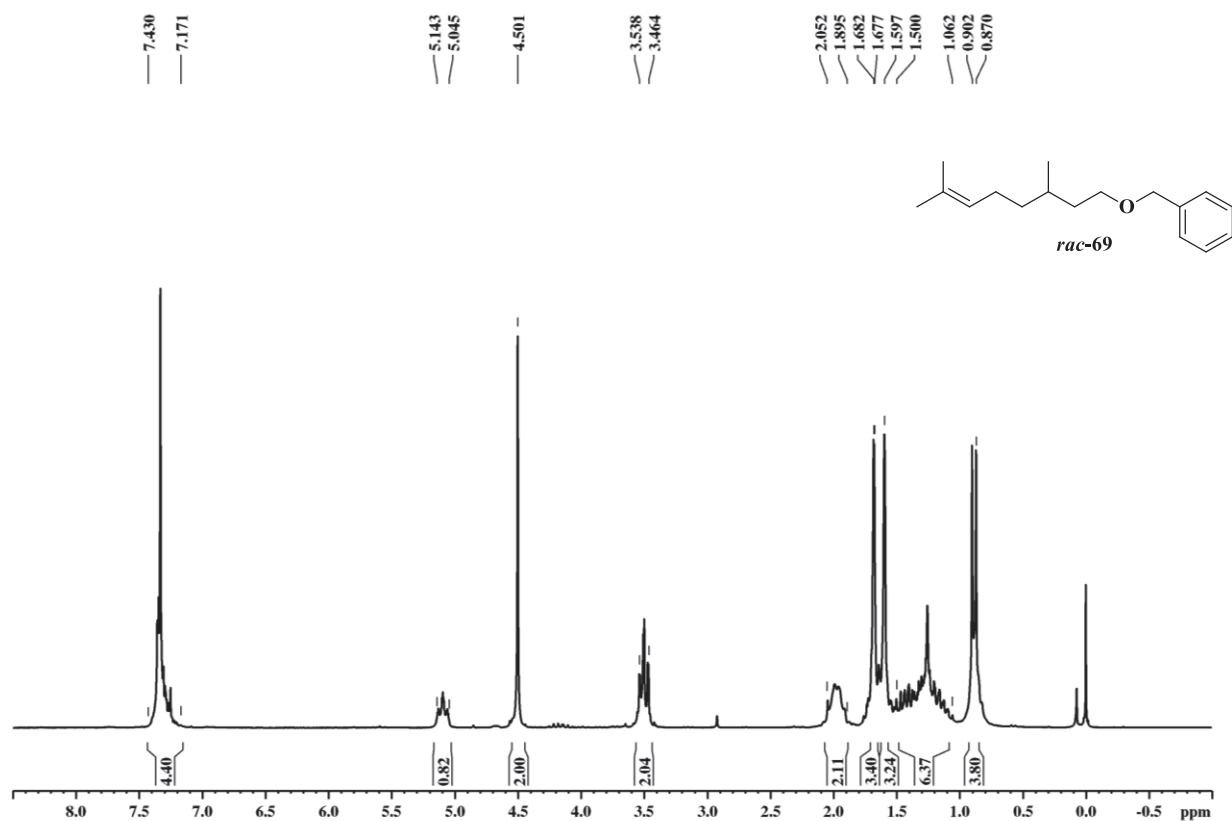
ZHU, G., LIANG, B., NEGISHI, E. Efficient and selective synthesis of (*S*, *R*, *R*, *S*, *R*, *S*)-4, 6, 8, 10, 16, 18-hexamethyl-docosane via Zr-catalyzed asymmetric caboalumination of alkenes (ZACA reaction). **Organic Letters**, v. 10, n. 6, p. 1099-1101, 2008.

## 7. APÊNDICE – ESPECTROS SELECIONADOS

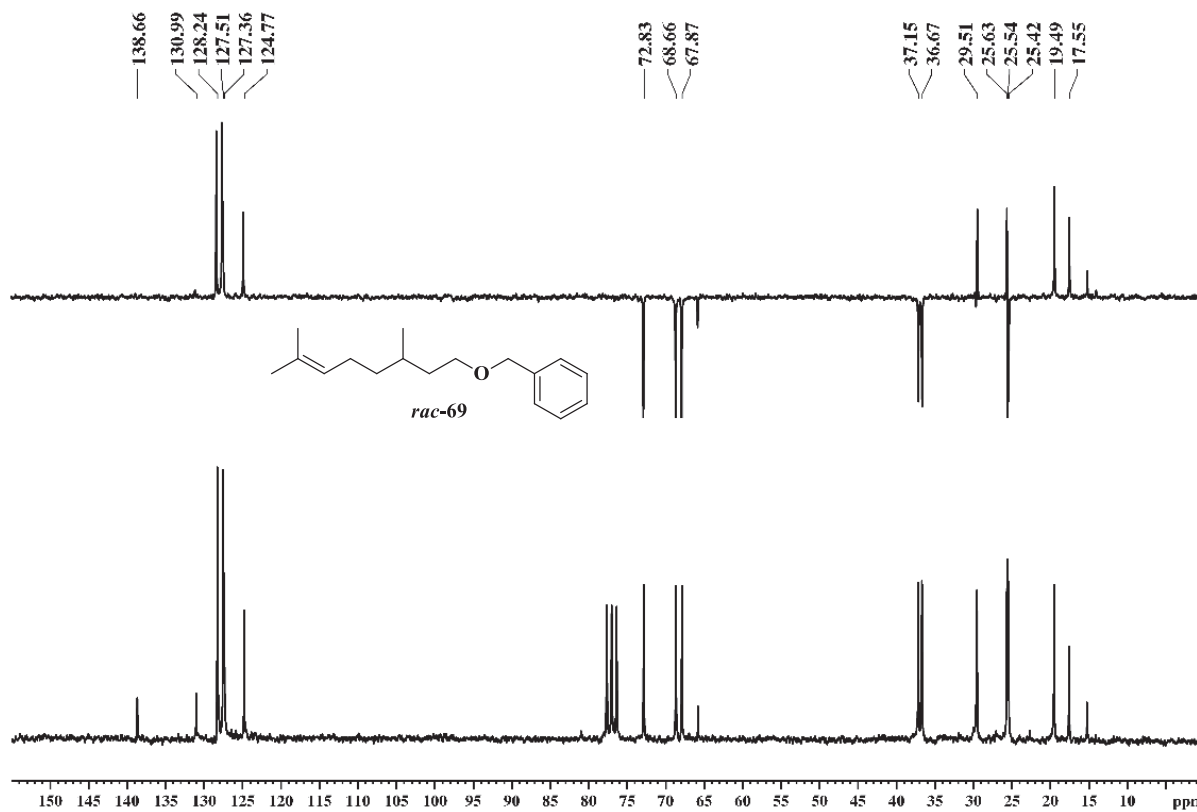
E- 1: Espectro na região do infravermelho do composto *rac*-69



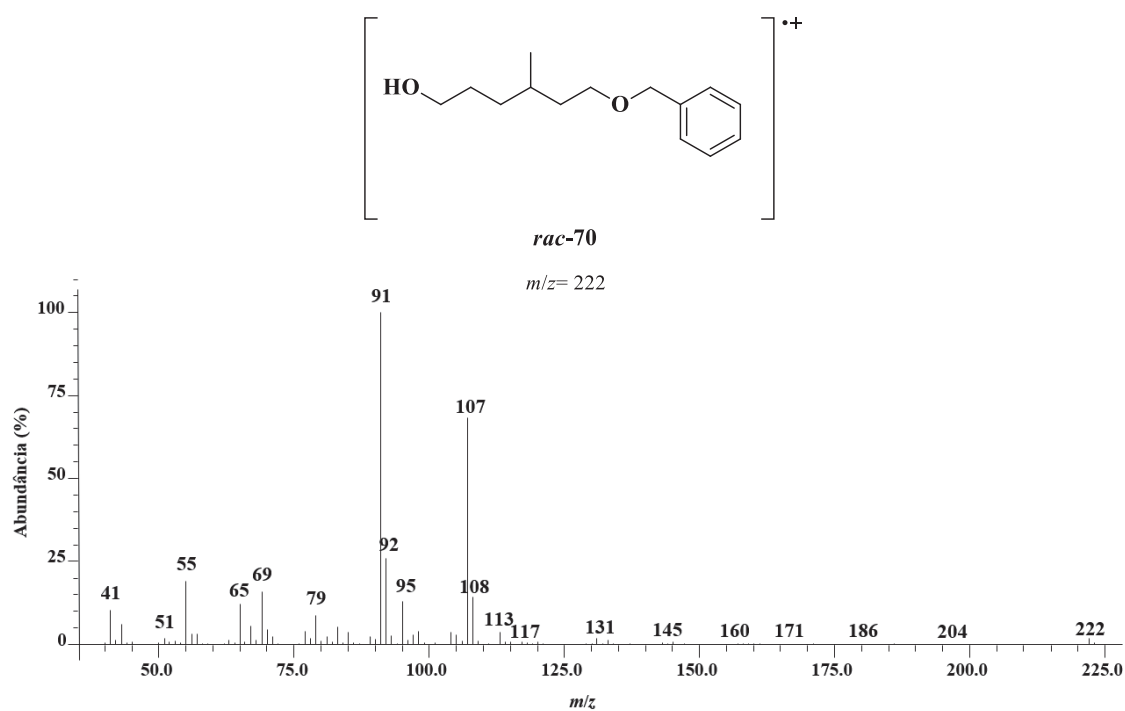
E- 2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200,0 MHz- CDCl<sub>3</sub>) do composto *rac*-69



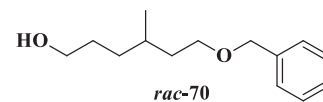
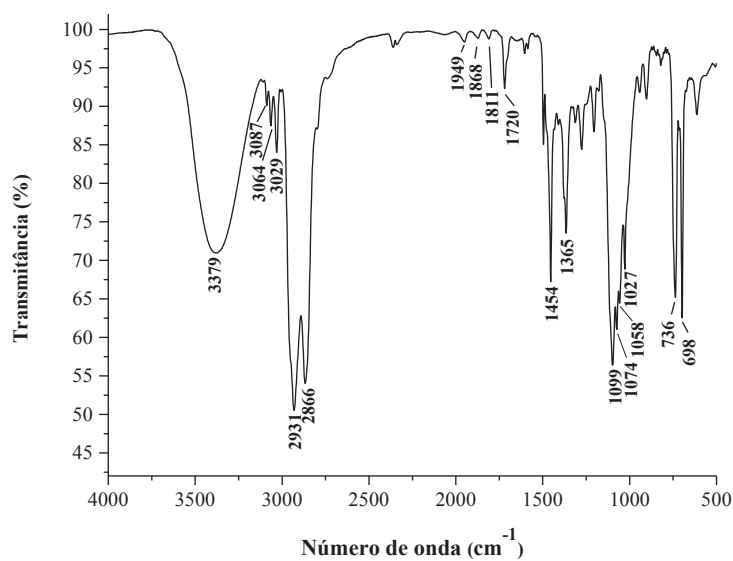
E- 3: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-69



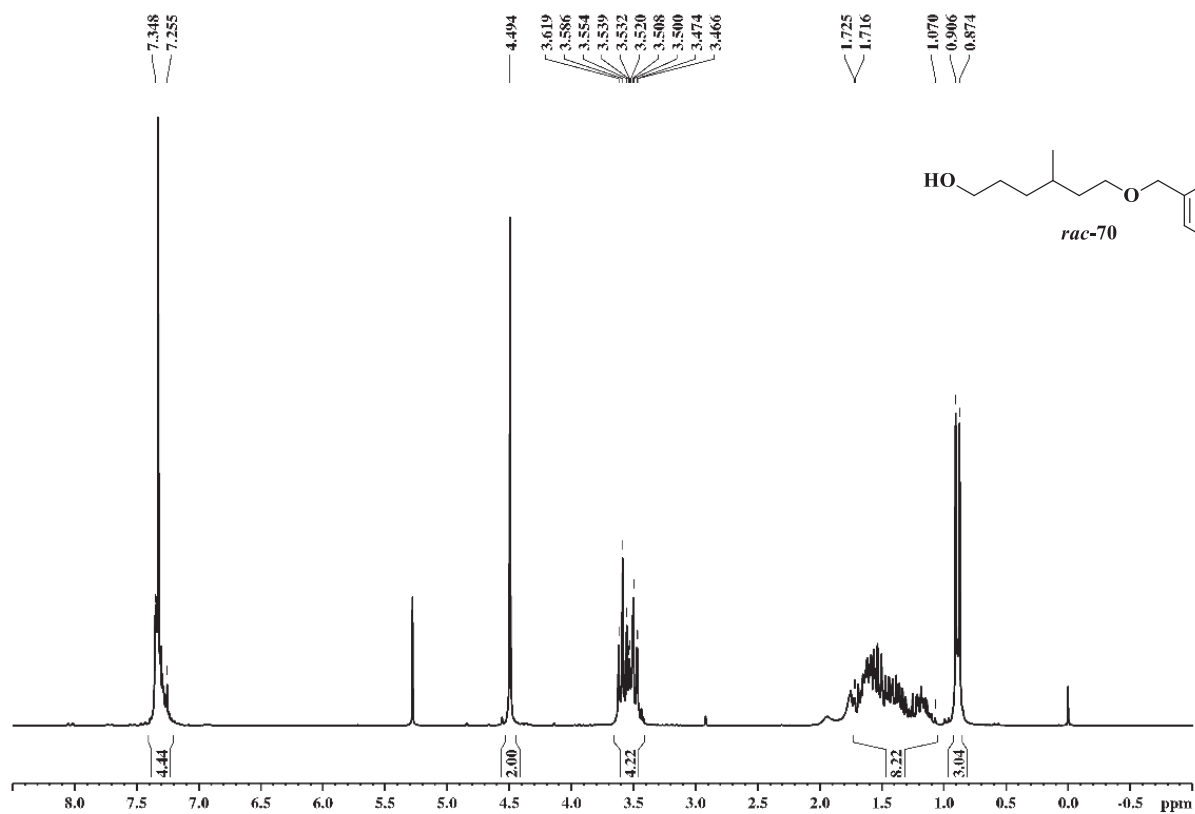
E- 4: Espectro de massas (70 eV) do composto *rac*-70



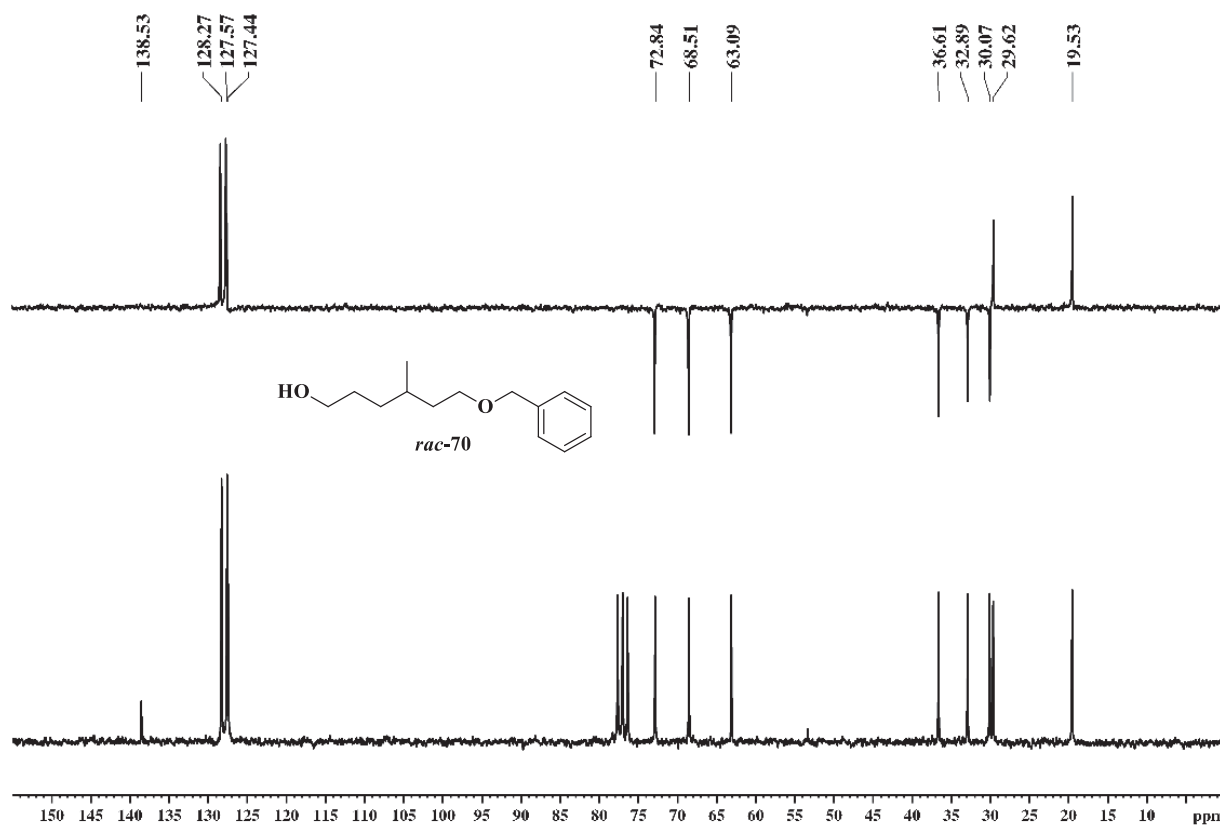
**E- 5:** Espectro na região do infravermelho do composto *rac-70*



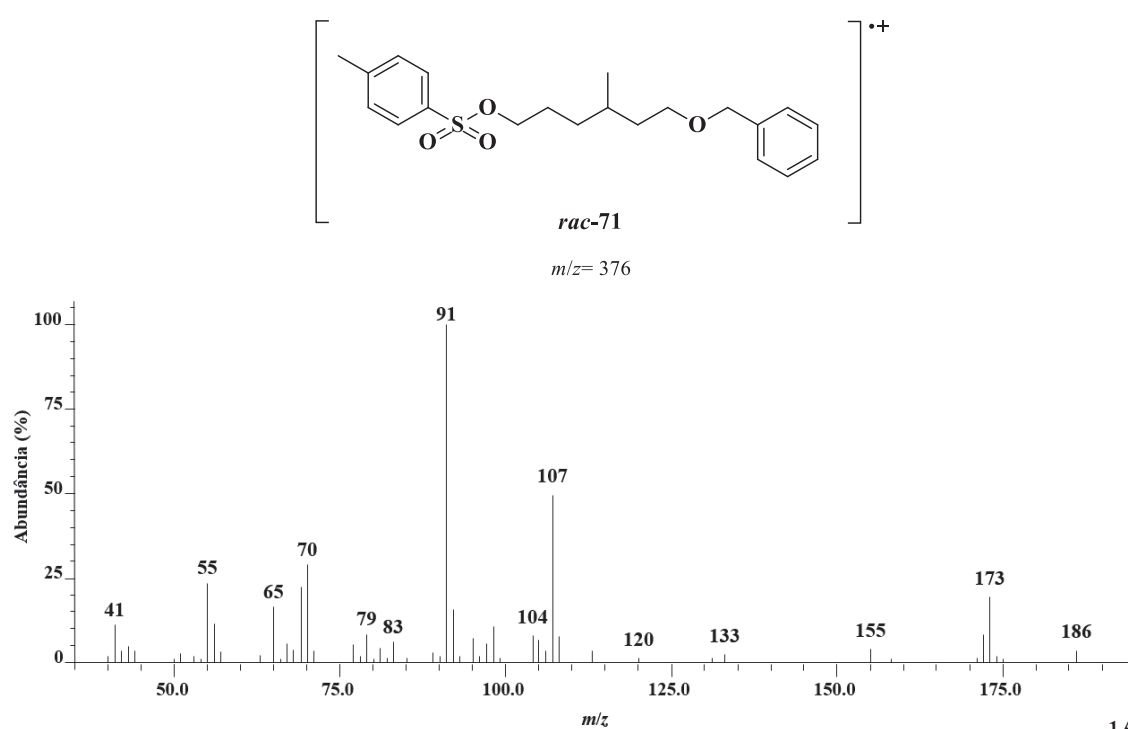
**E- 6:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200,0 MHz- CDCl<sub>3</sub>) do composto *rac-70*



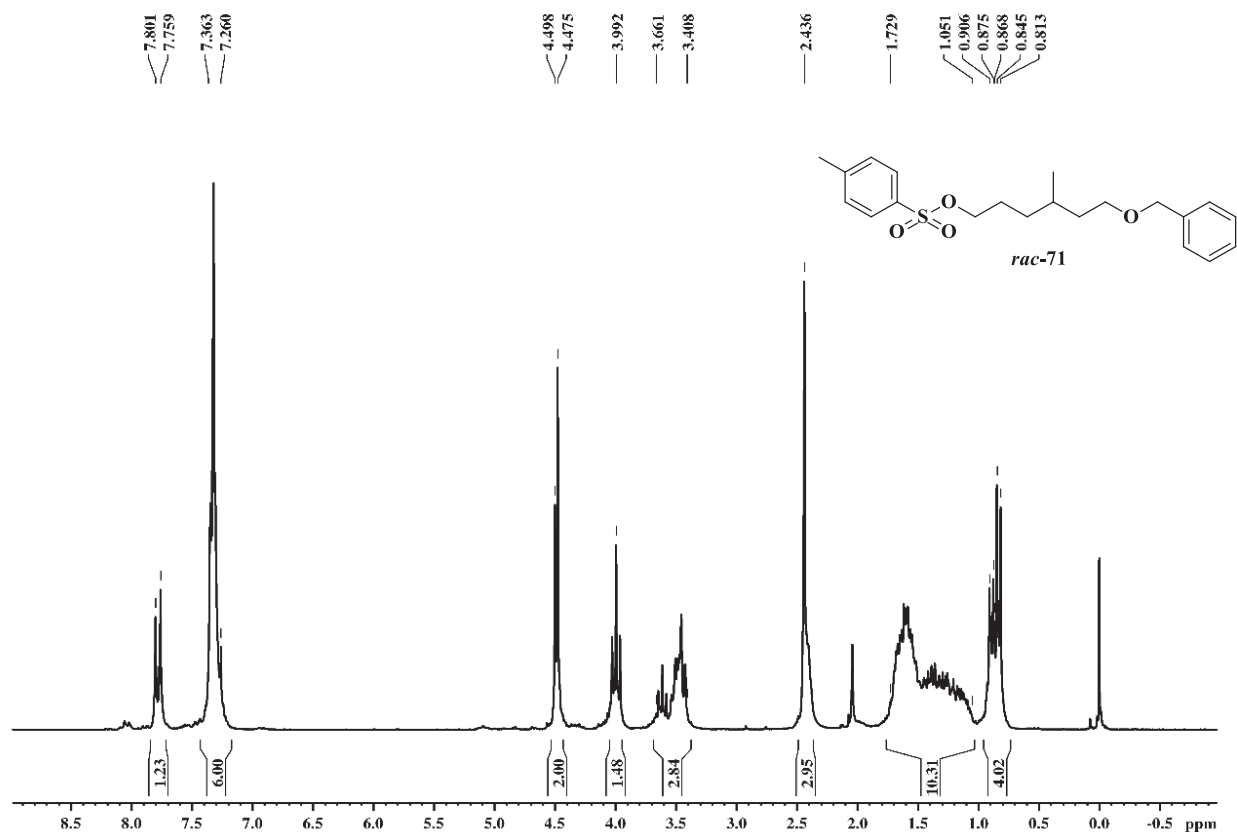
E- 7: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-70



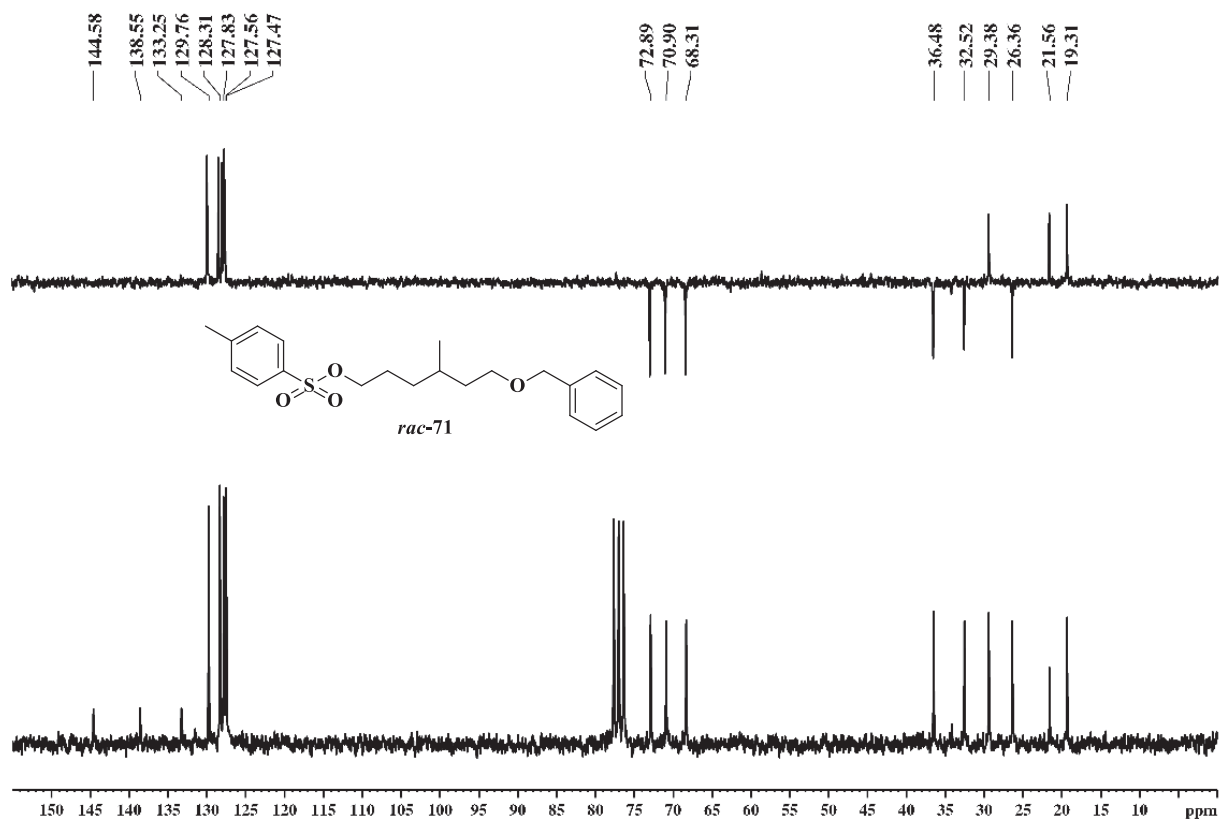
E- 8: Espectro de massas do composto *rac*-71



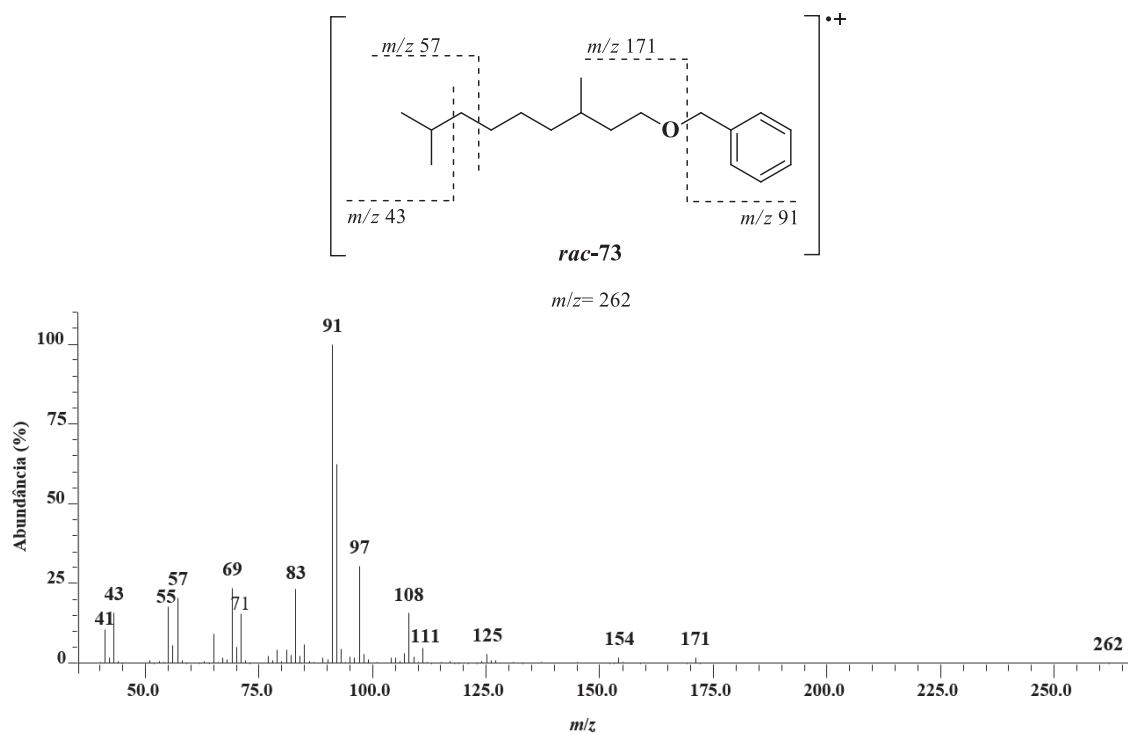
E- 10: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-71



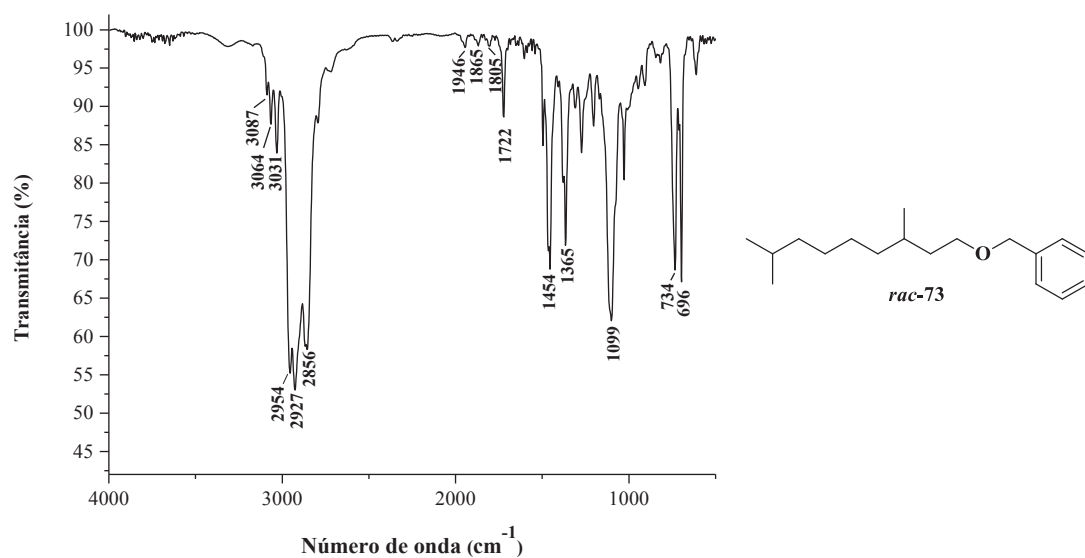
E- 9: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-71



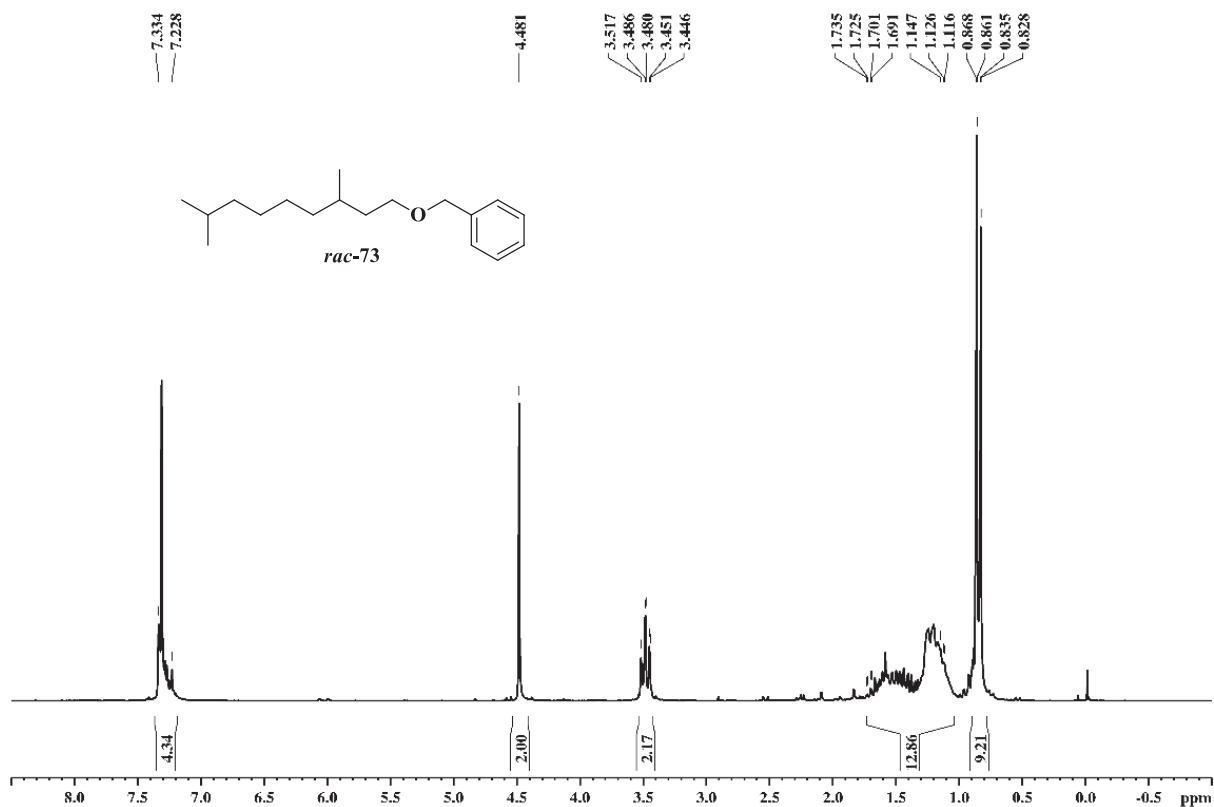
**E- 11:** Espectro de massas (70eV) do composto *rac-73*



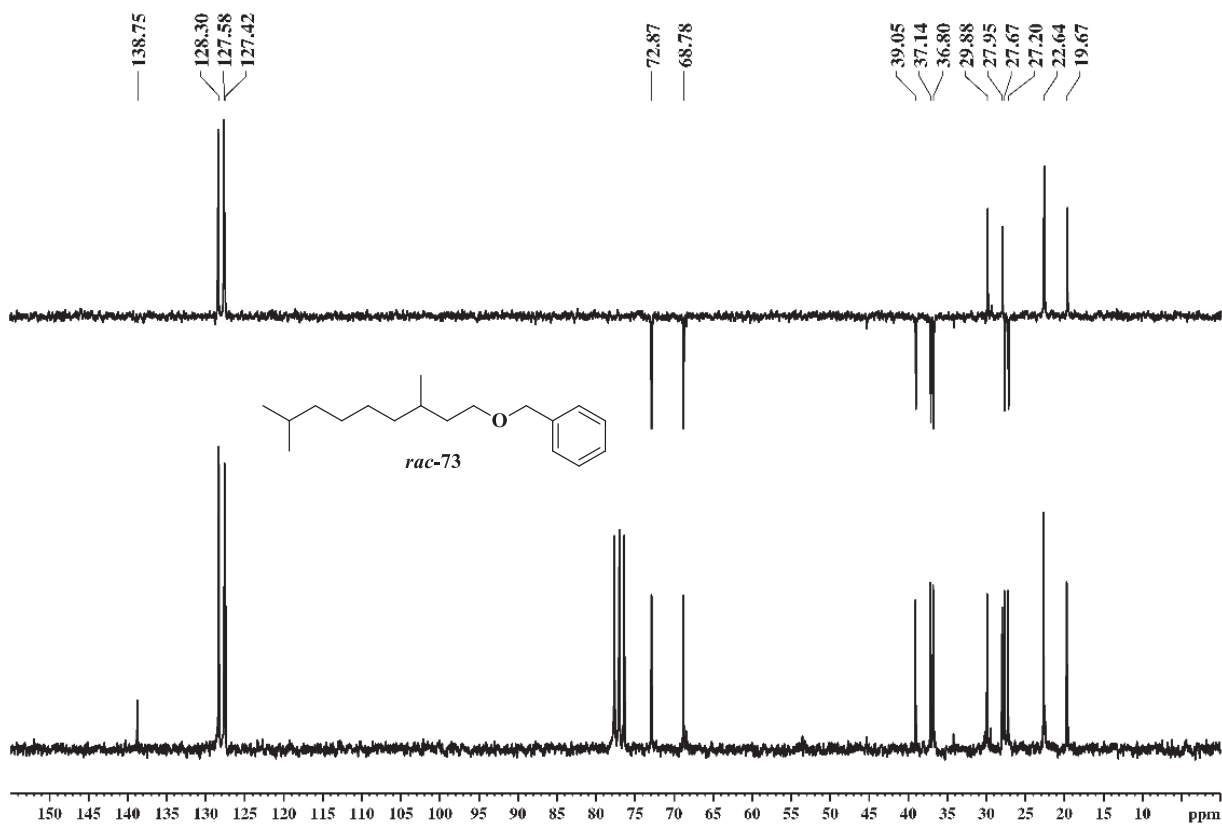
**E- 12:** Espectro na região do infravermelho do composto *rac-73*



E- 13: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-73

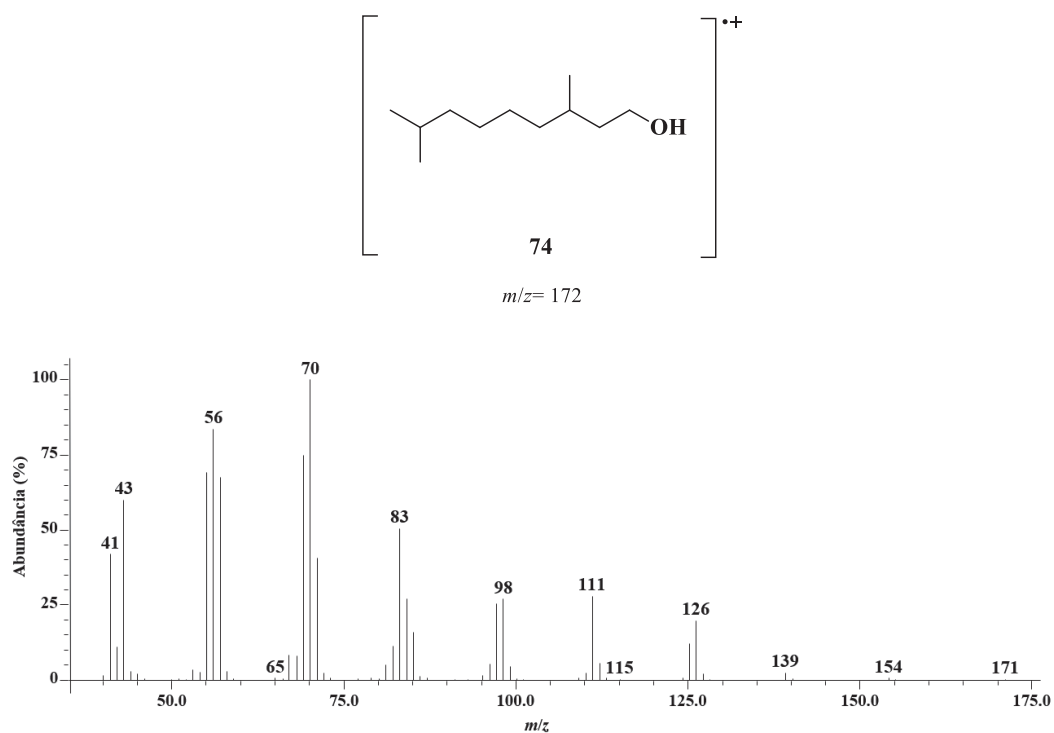


E- 14: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-73

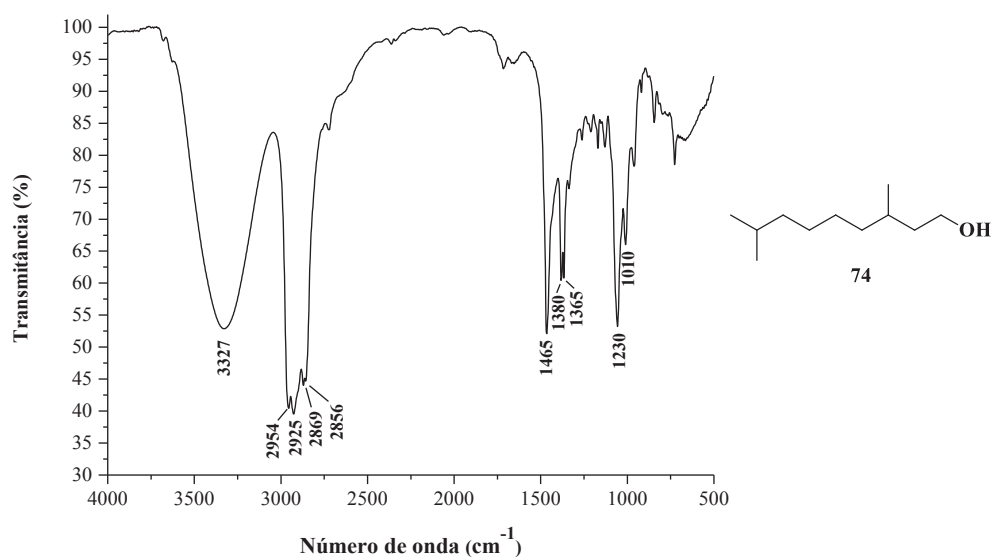




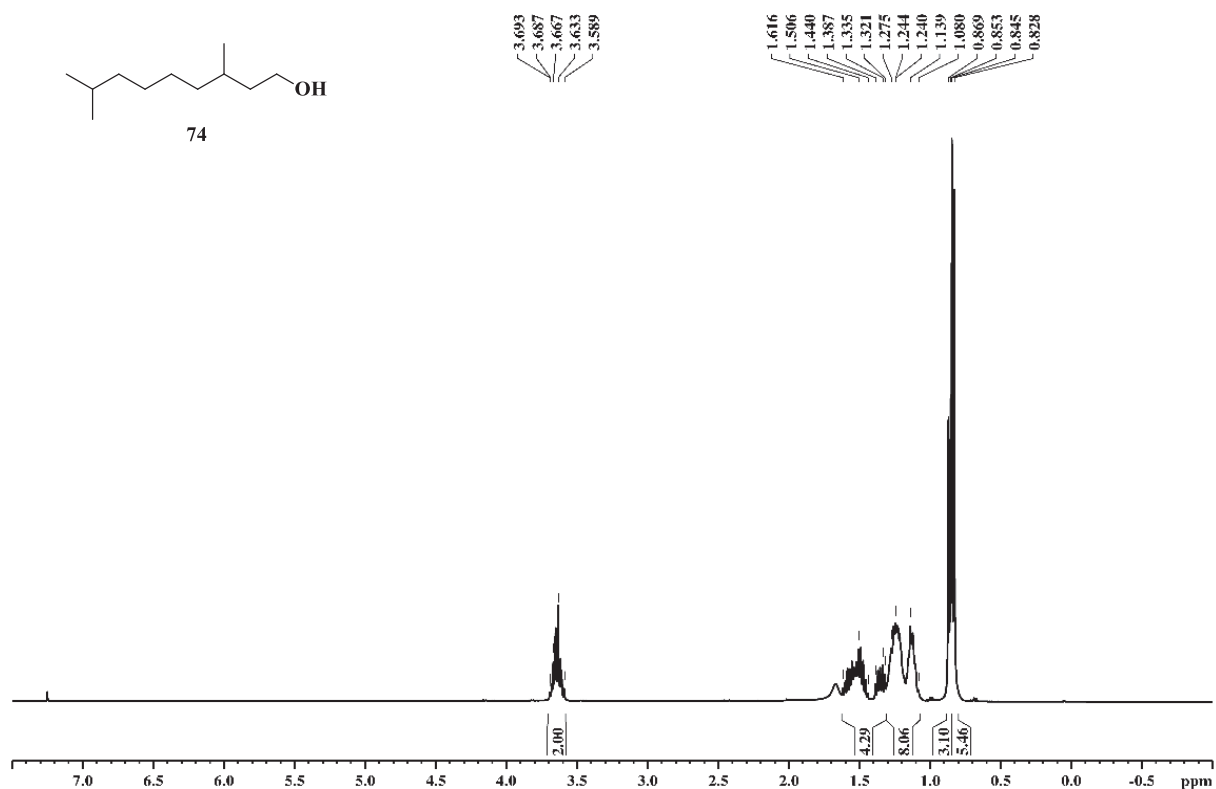
**E- 15: Espectro de massas (70eV) do composto 74**



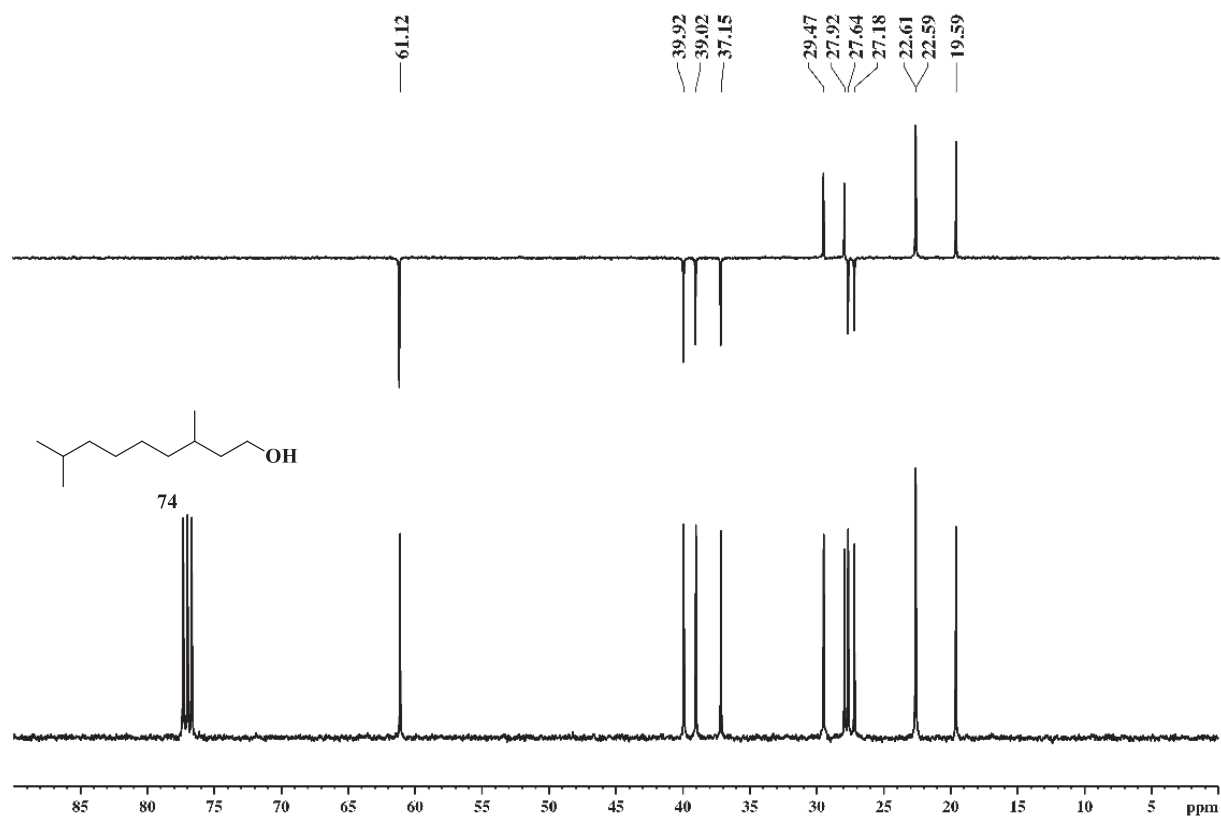
**E- 16: Espectro na região do infravermelho do composto 74**



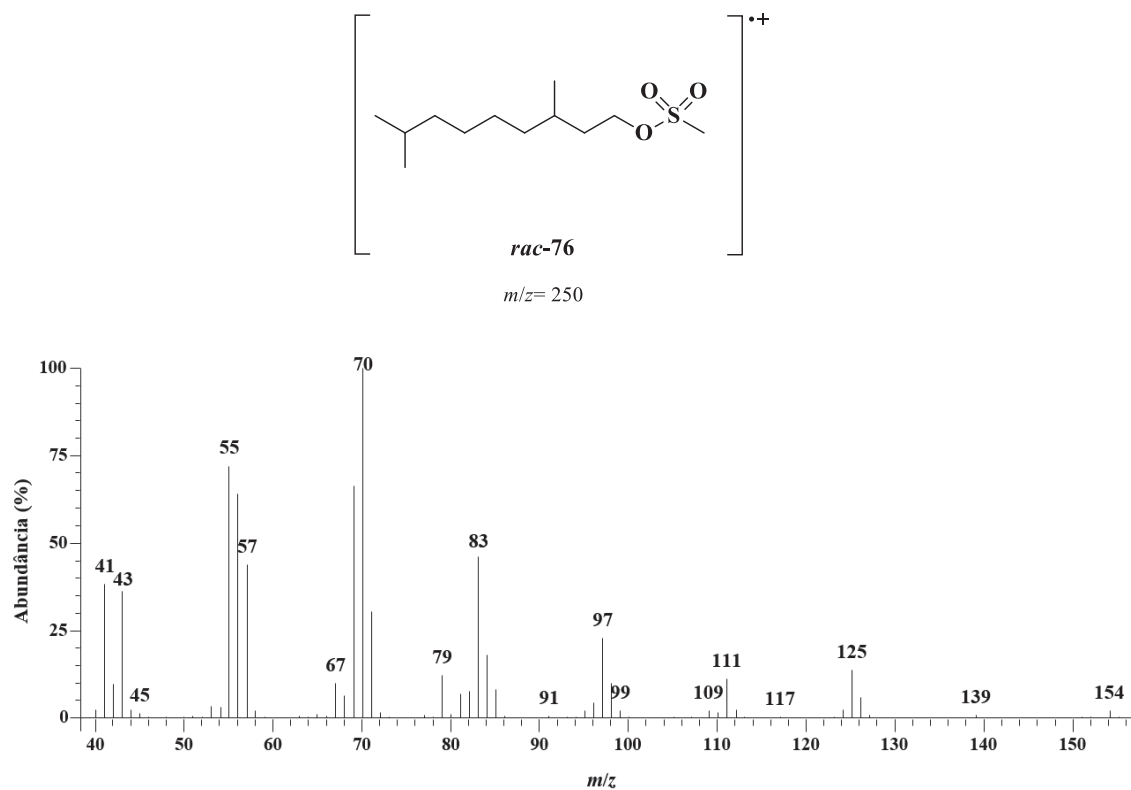
E- 18: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **74**



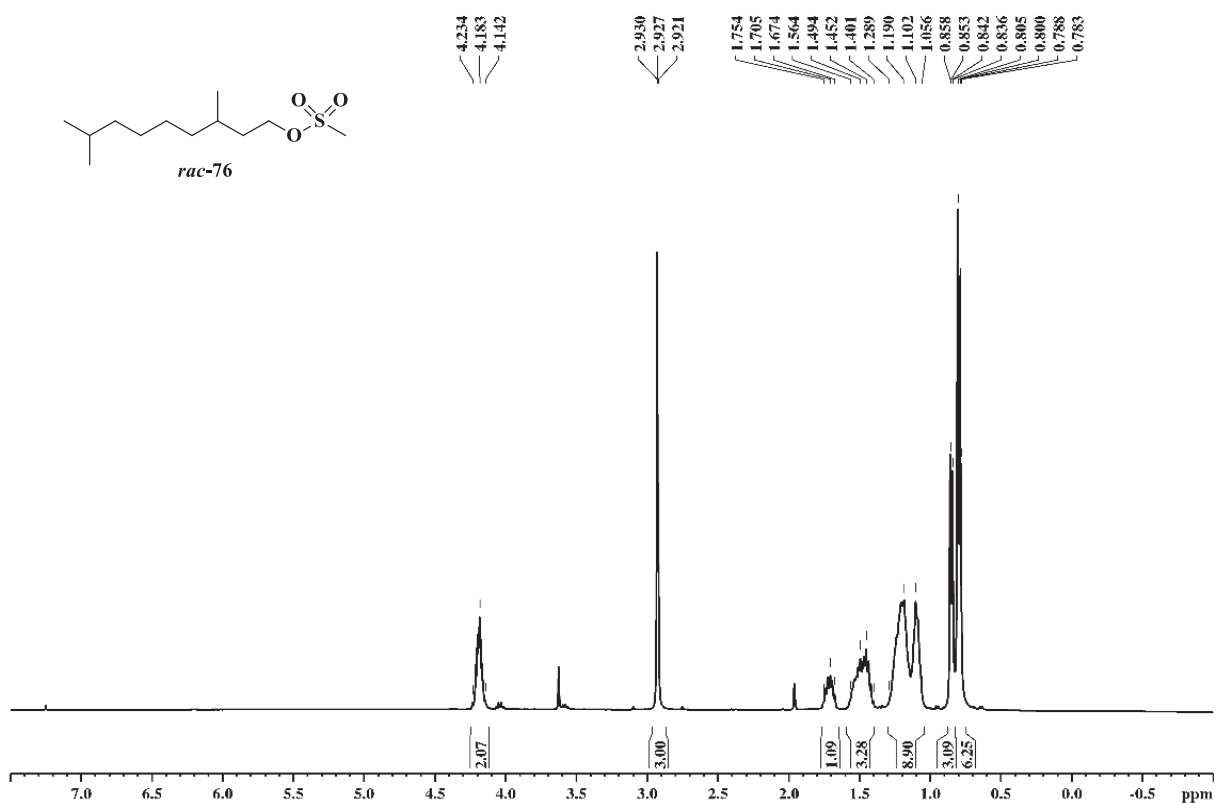
E- 17: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **74**



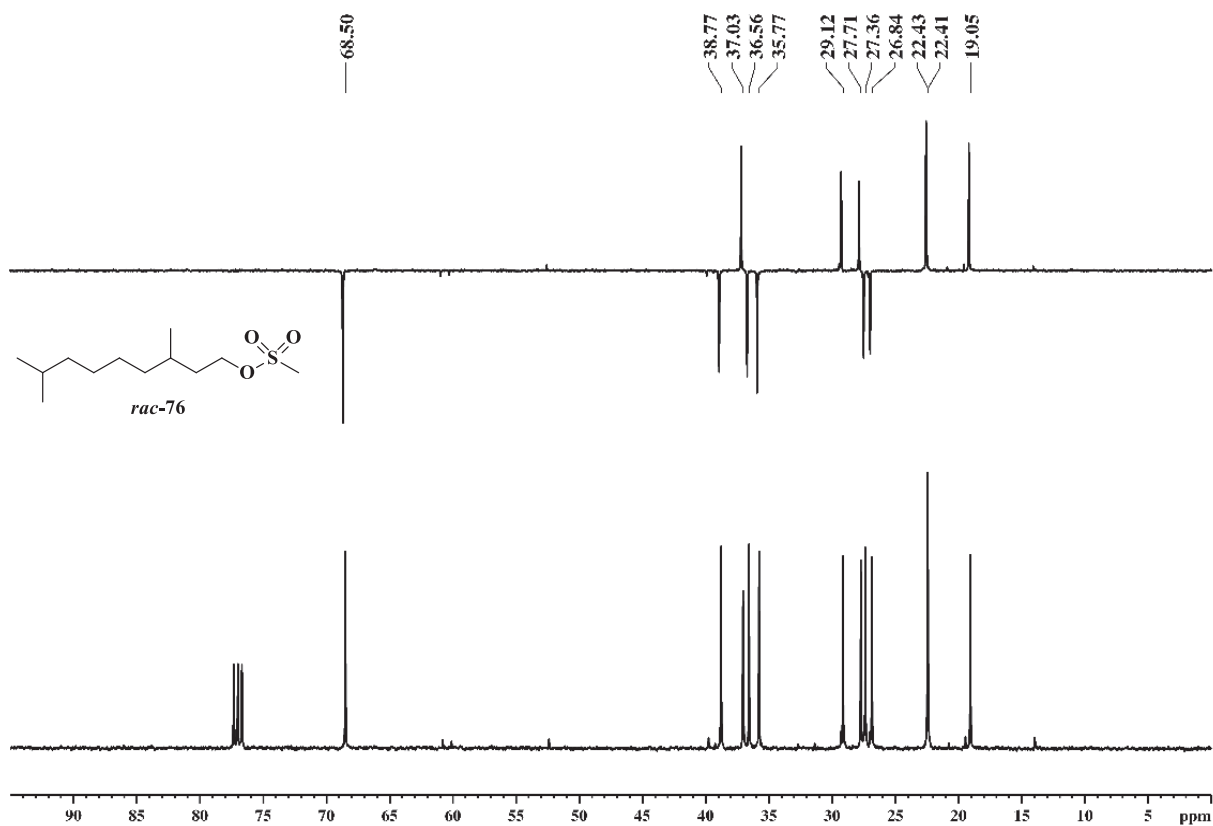
**E- 19:** Espectro de massas (70eV) do composto *rac*-76



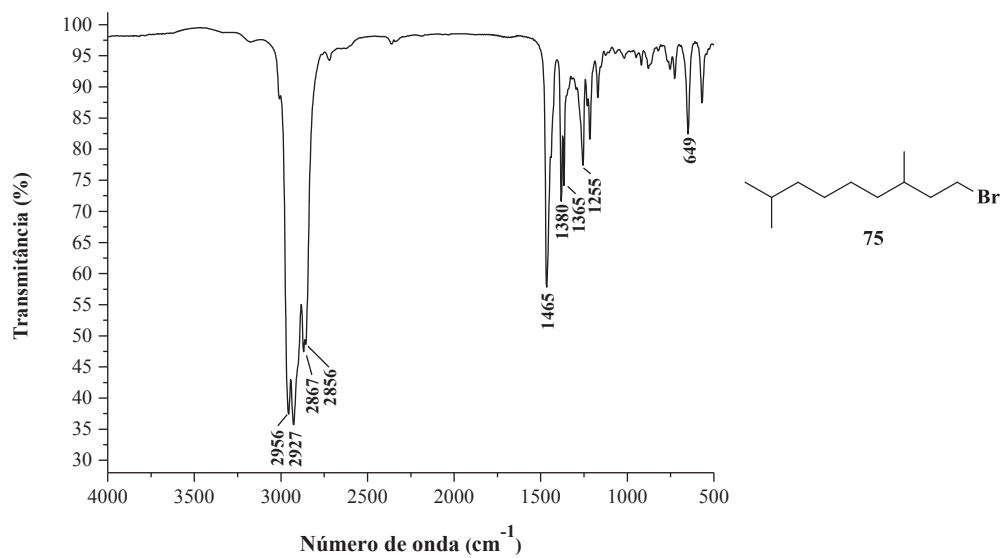
**E- 20:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-76



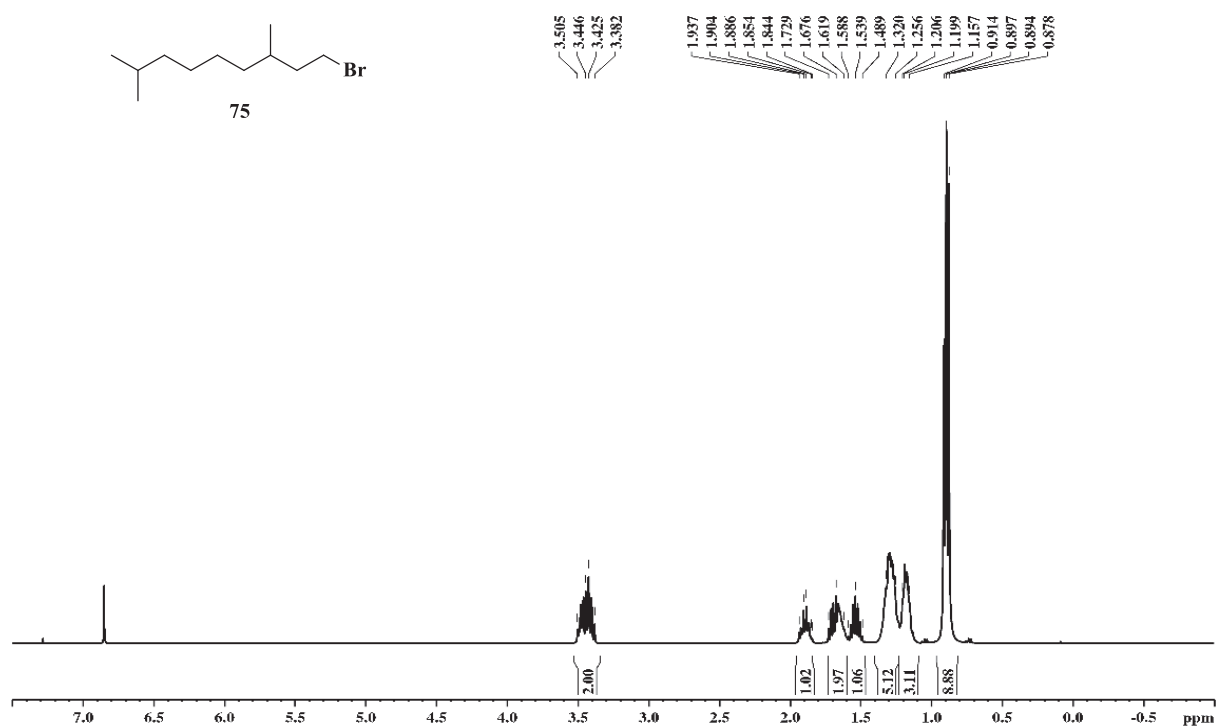
**E- 21:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-76



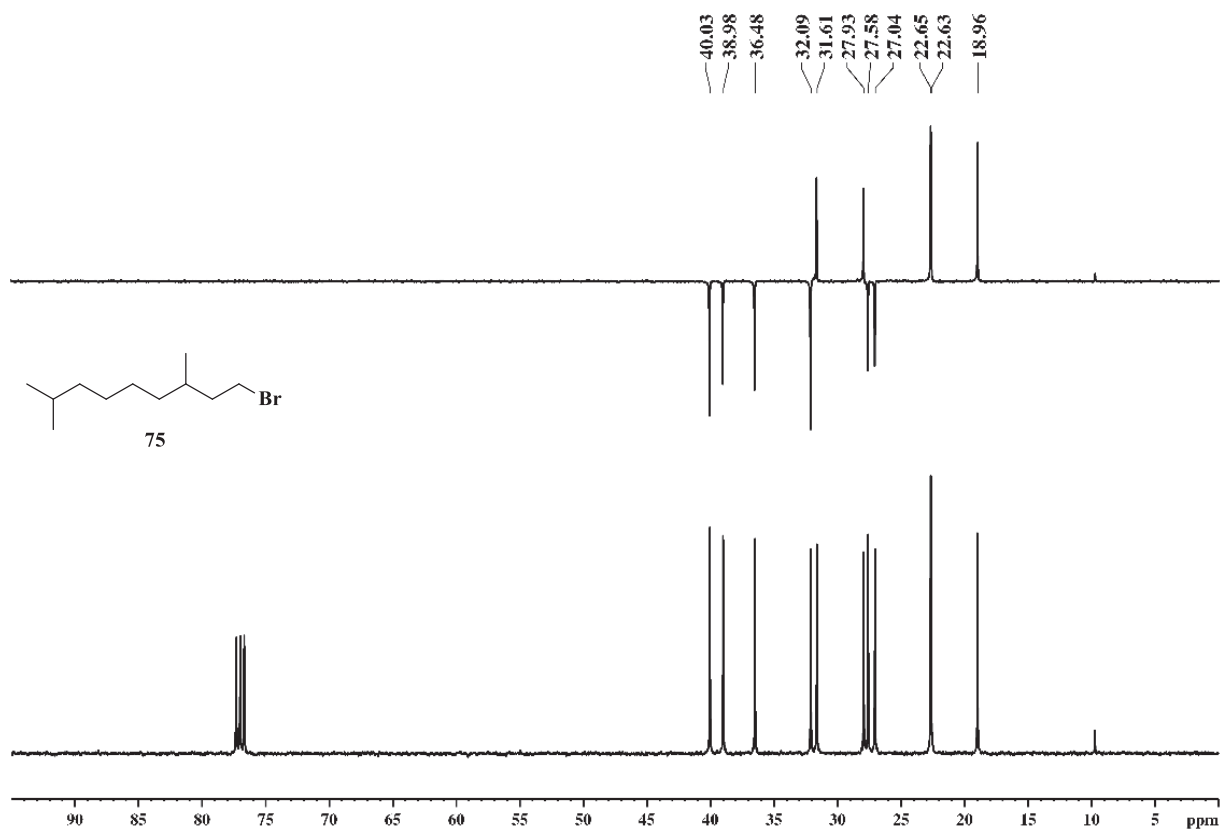
**E- 22:** Espectro na região do infravermelho do composto 75



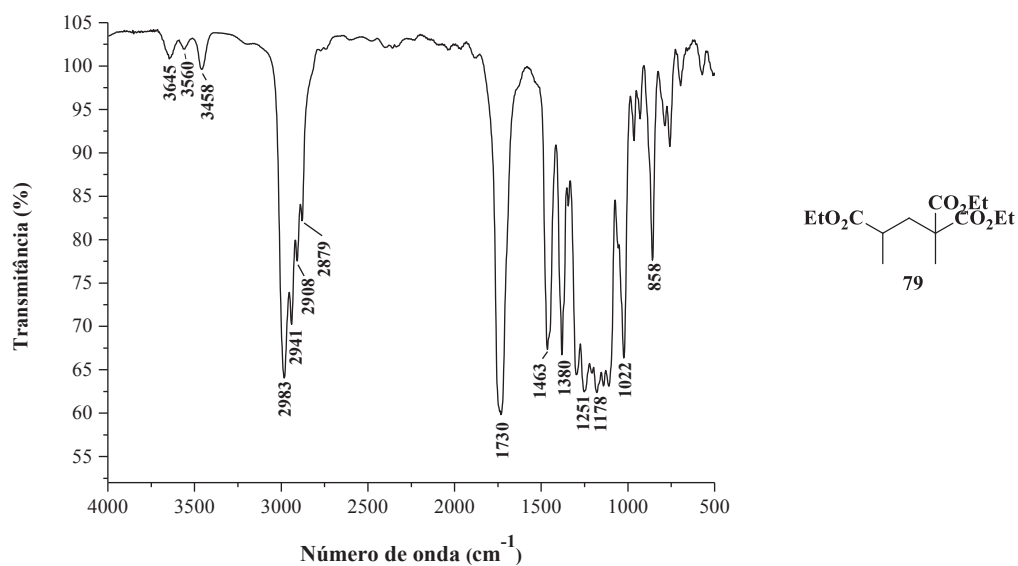
**E- 23:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **75**



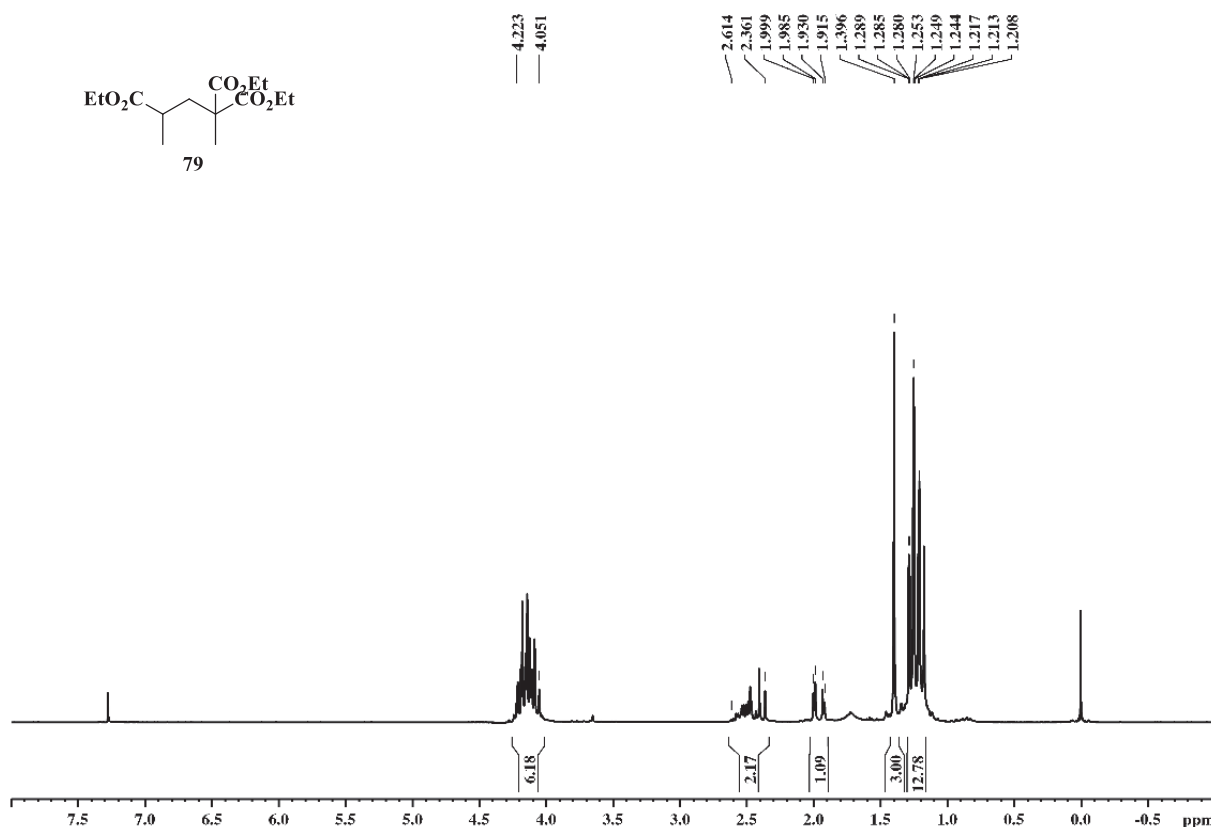
**E- 24:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **75**



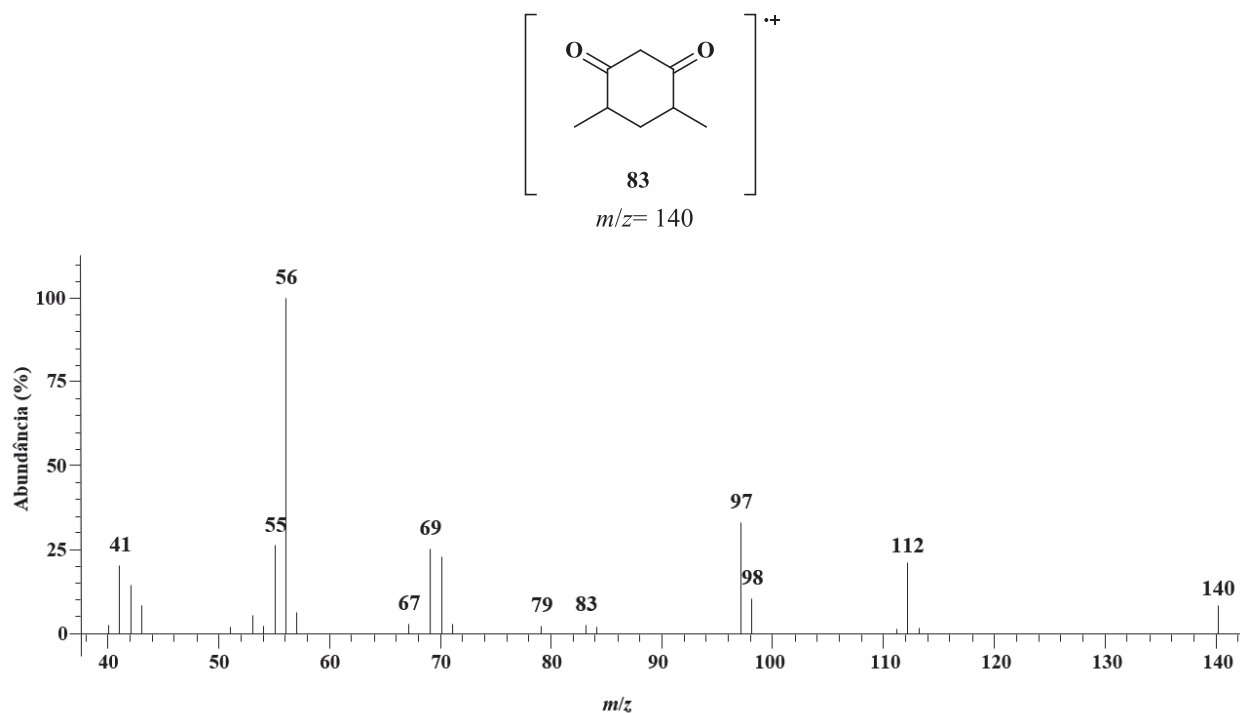
**E- 25:** Espectro na região do infravermelho do composto **79**



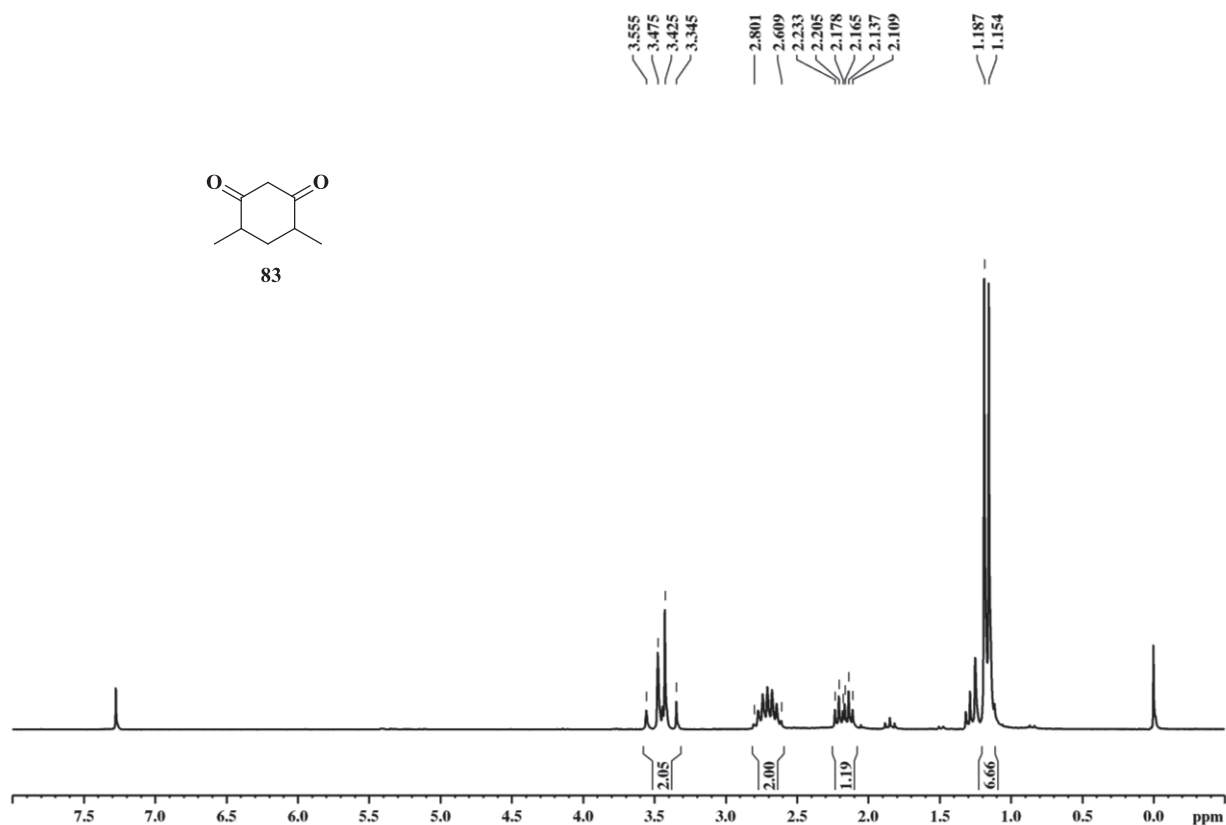
**E- 26:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (200,0 MHz- CDCl<sub>3</sub>) do composto **79**



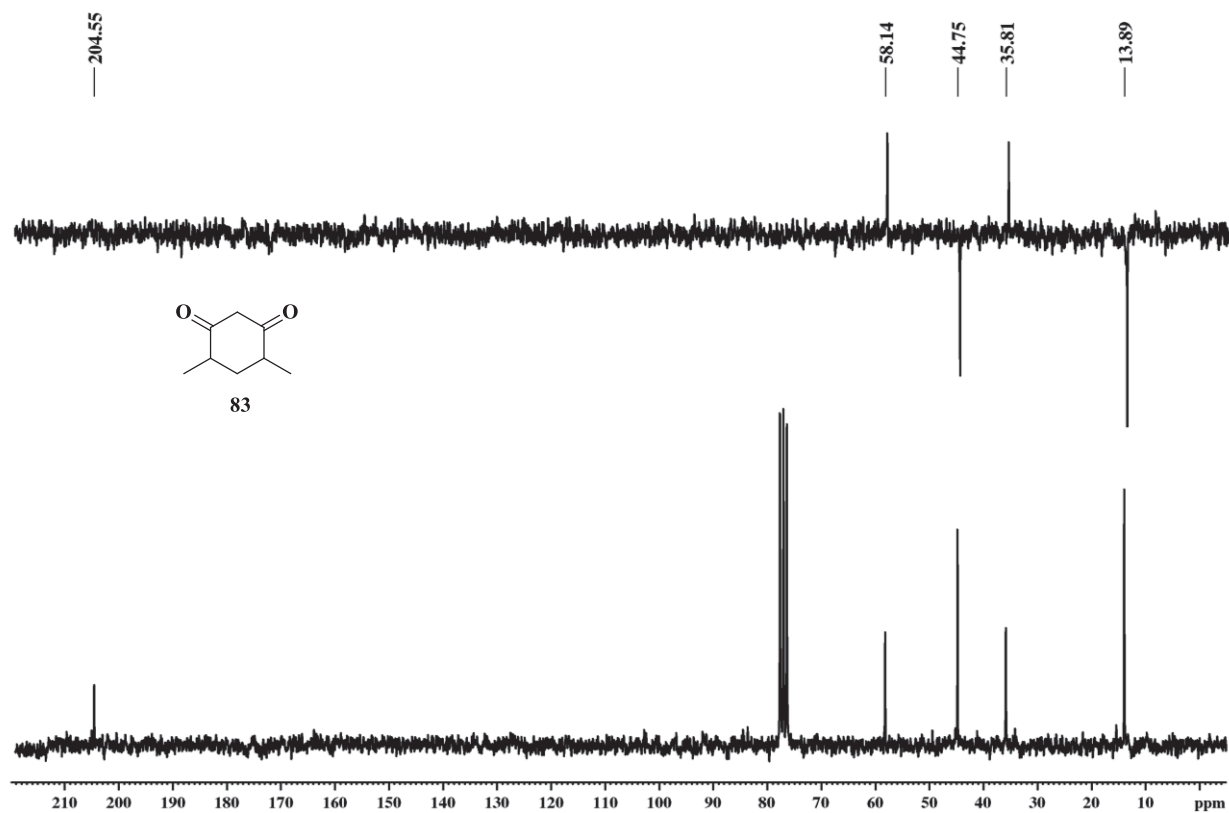
**E- 27:** Espectro de massas (70eV) do composto **83**



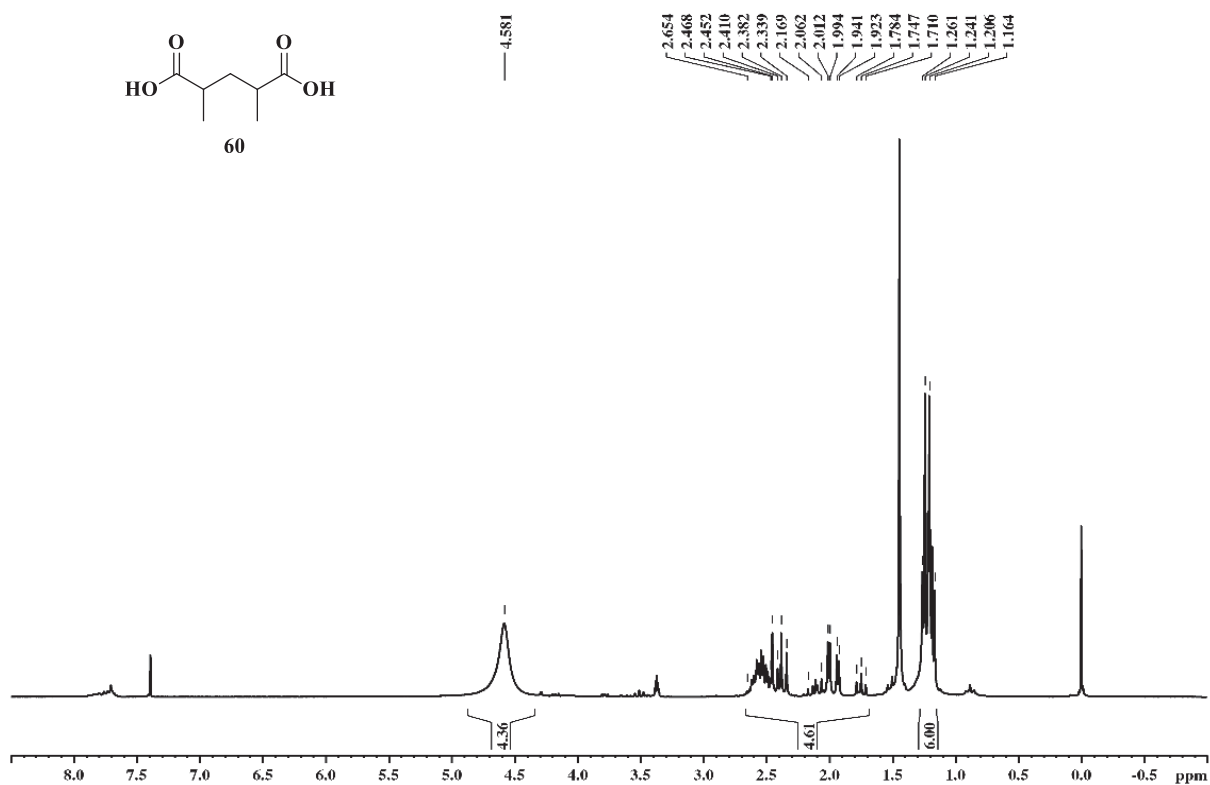
**E- 28:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**



E- 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **83**

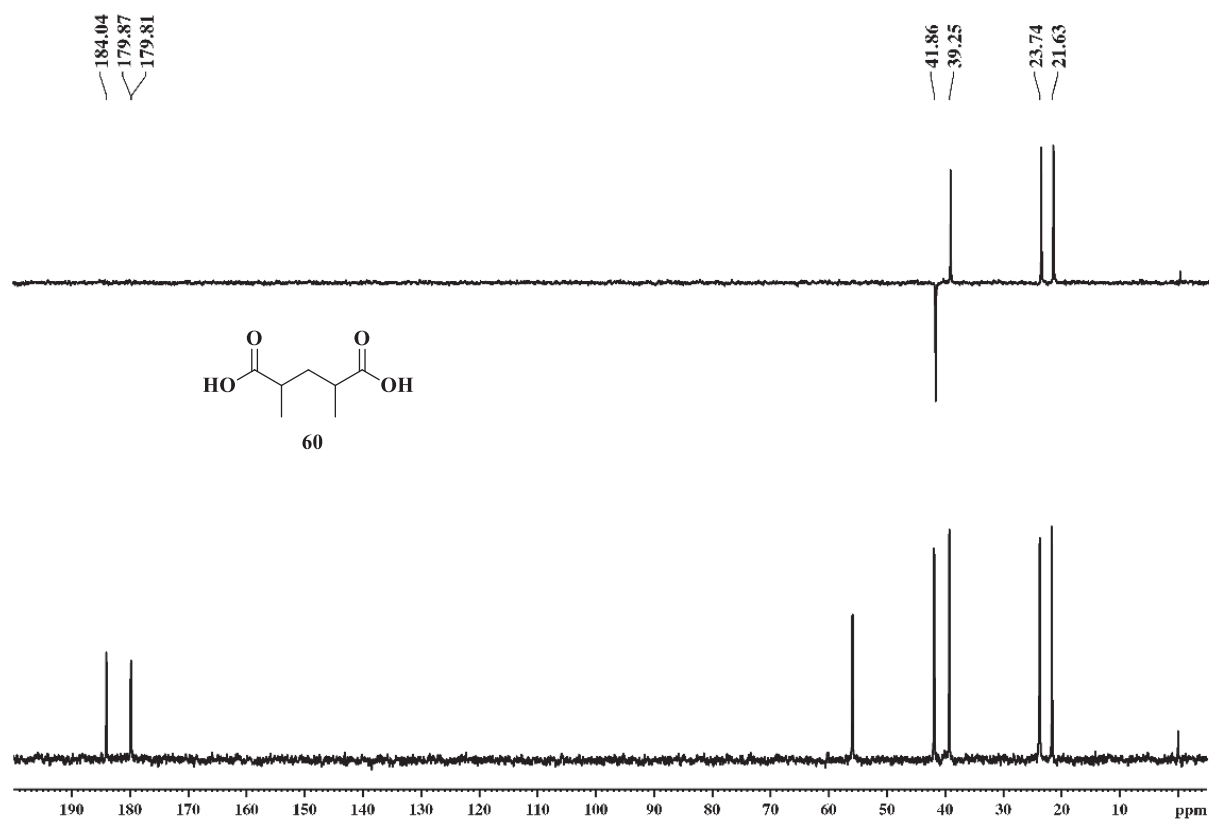


E- 29: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **60**



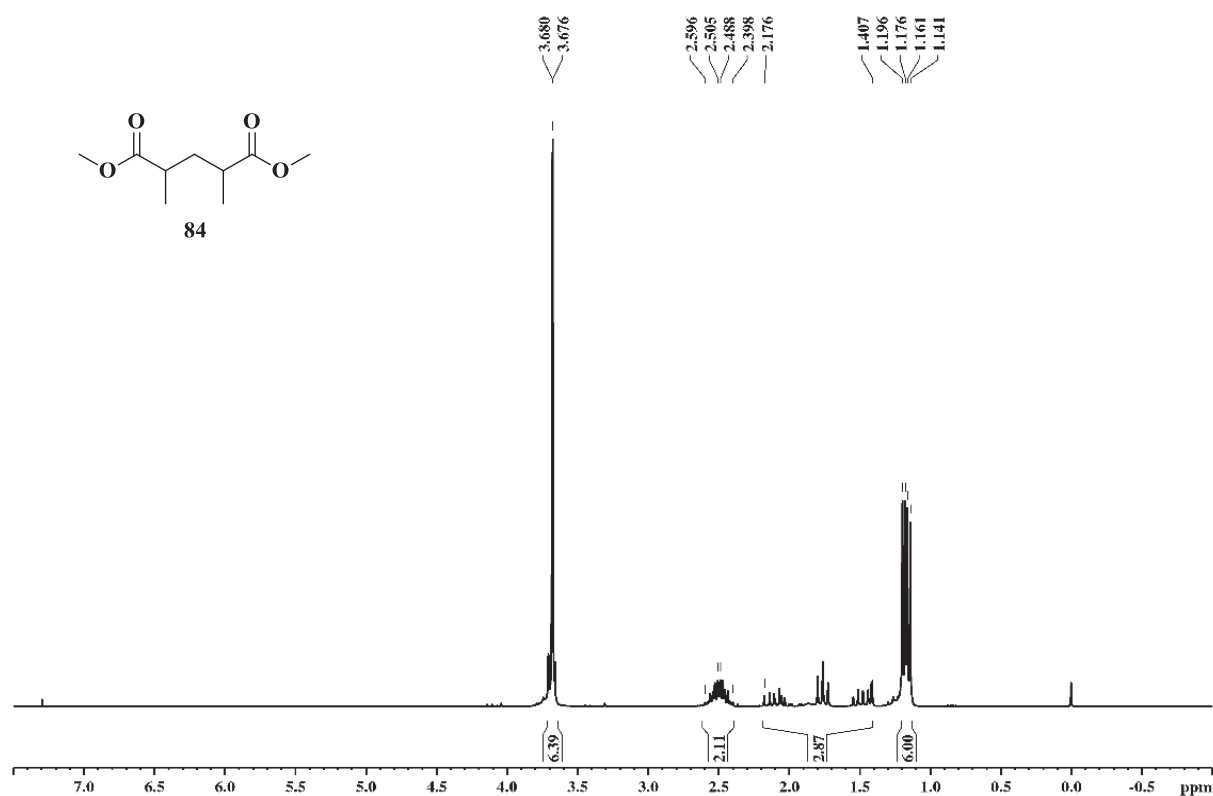


**E- 31:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **60**

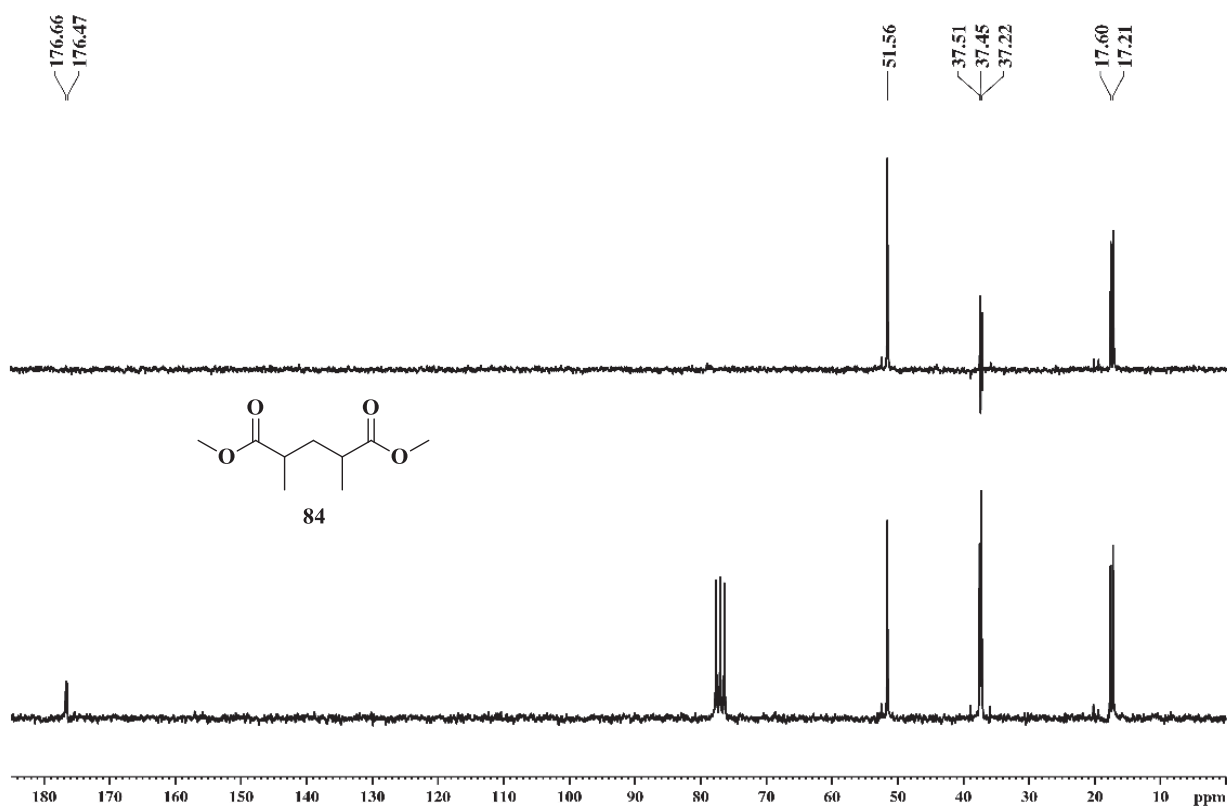


Cont. 55,9

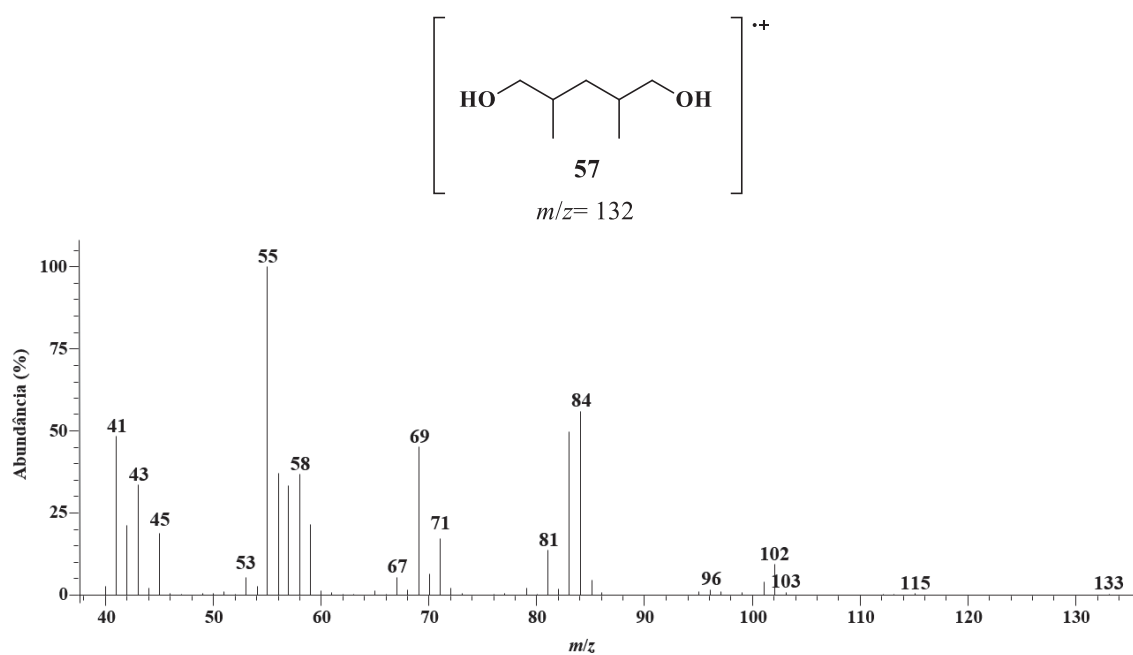
**E- 32:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**



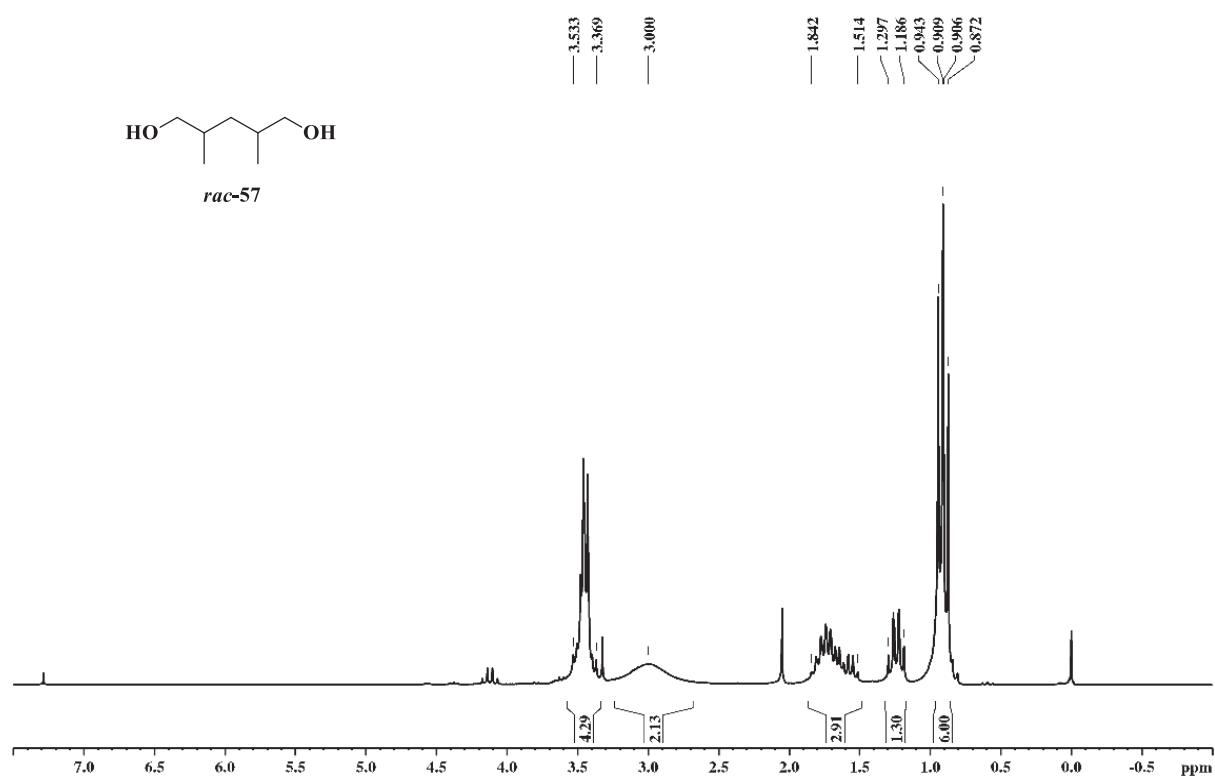
E- 34: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **84**



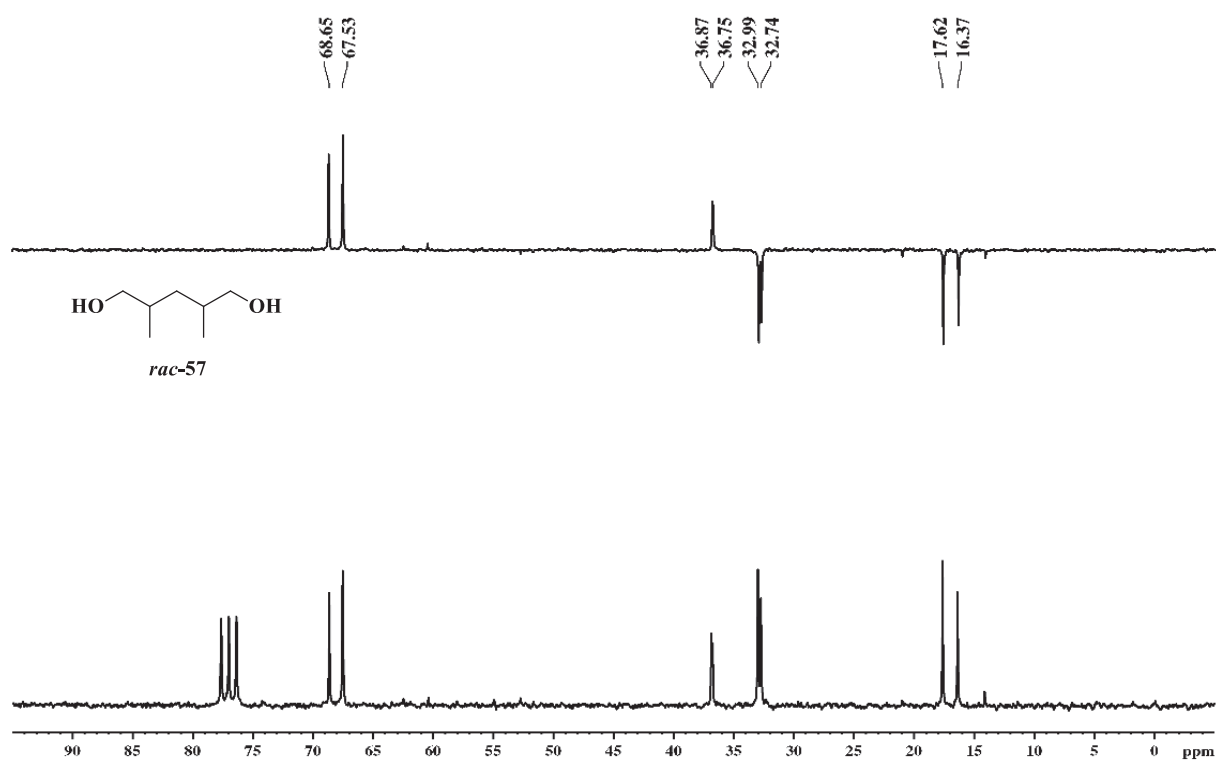
E- 33: Espectro de massas (70eV) do composto **57**



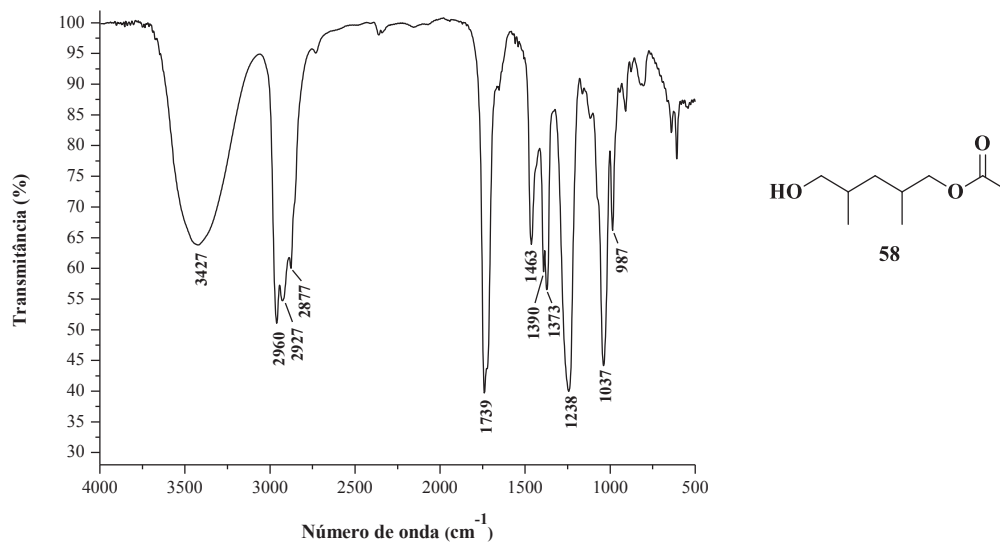
**E- 36:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac-57*



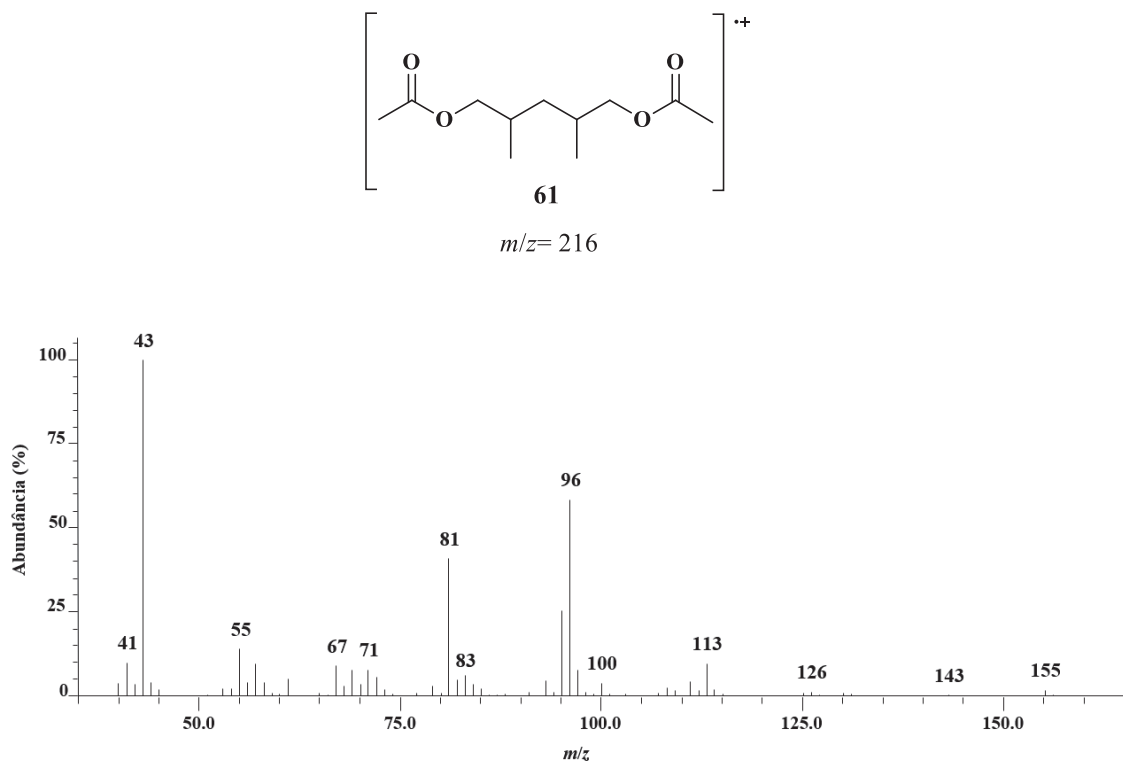
**E- 35:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac-57*



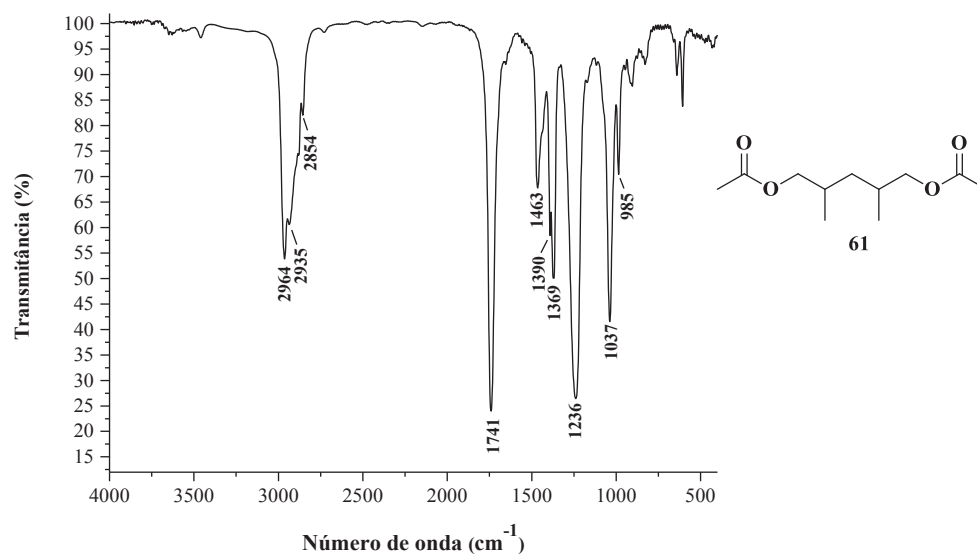
**E- 37:** Espectro na região do infravermelho do composto **58**



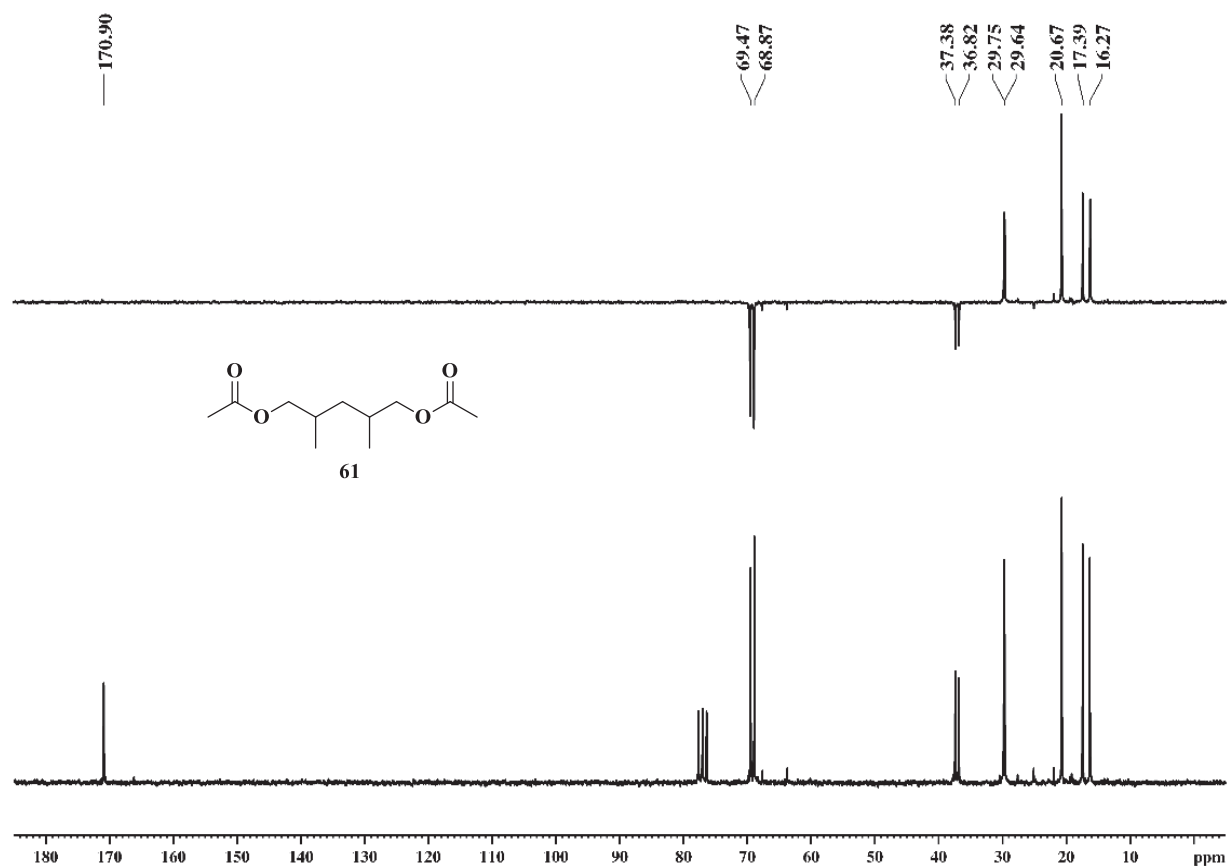
**E- 38:** Espectro de massas (70eV) do composto **61**



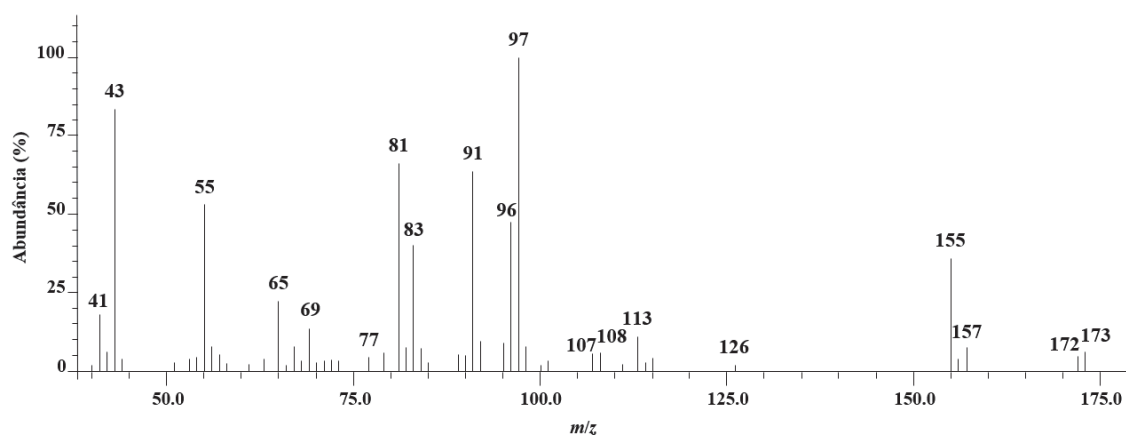
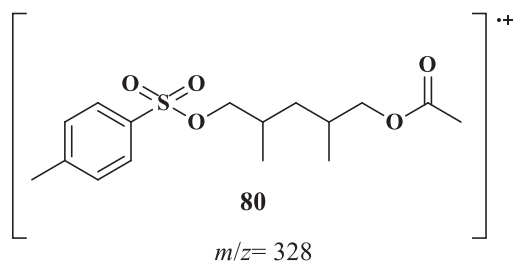
**E- 39:** Espectro na região do infravermelho do composto **61**



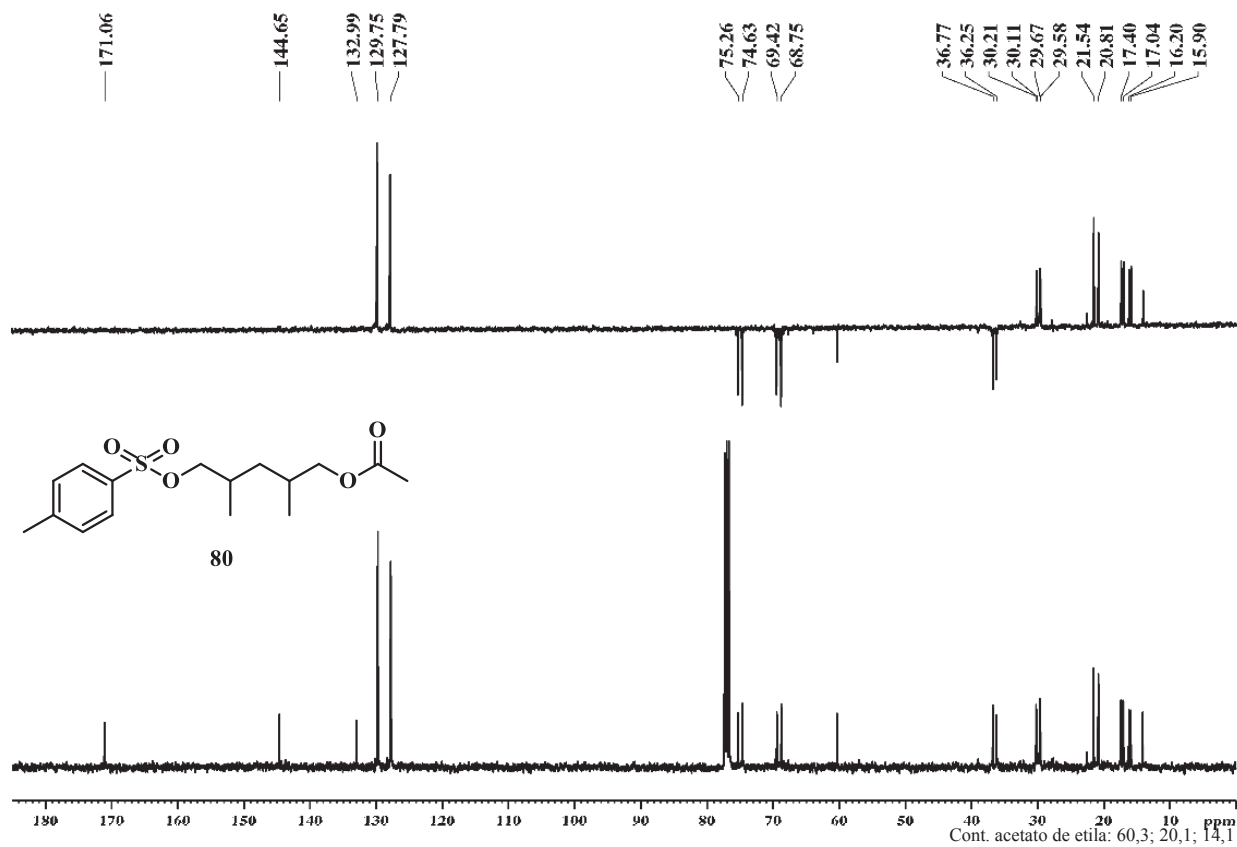
**E- 40:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (50,0 MHz- CDCl<sub>3</sub>) do composto **61**



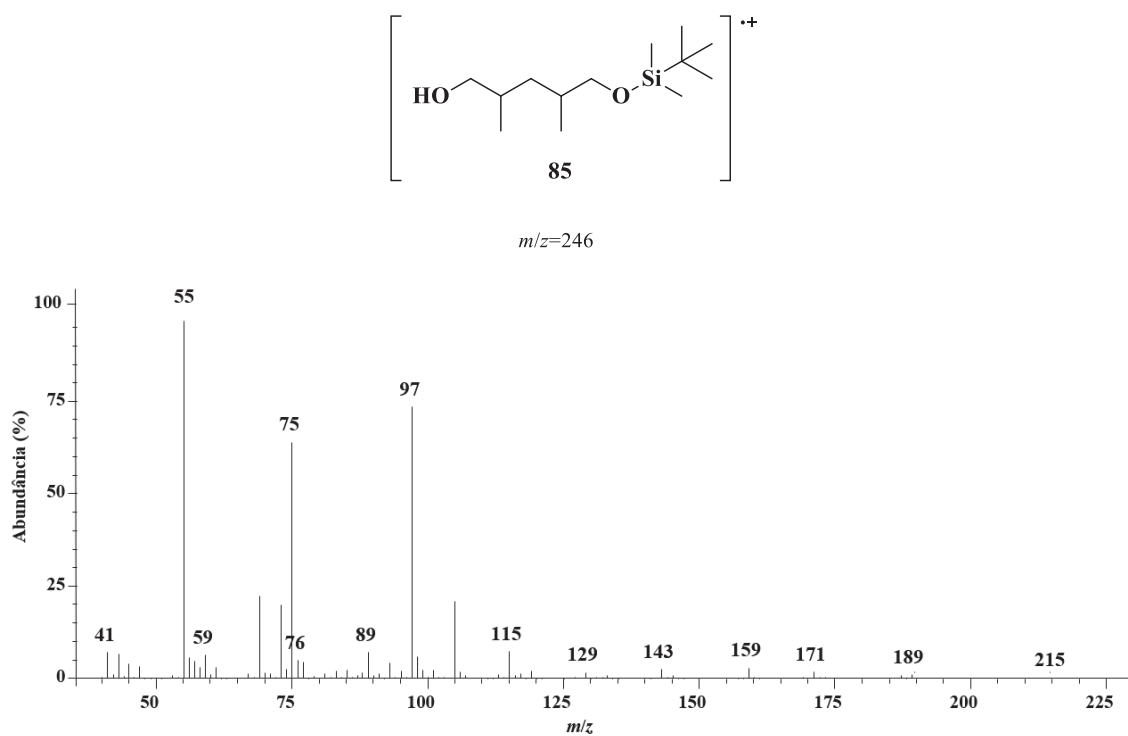
**E- 41:** Espectro de massas (70eV) do composto **80**



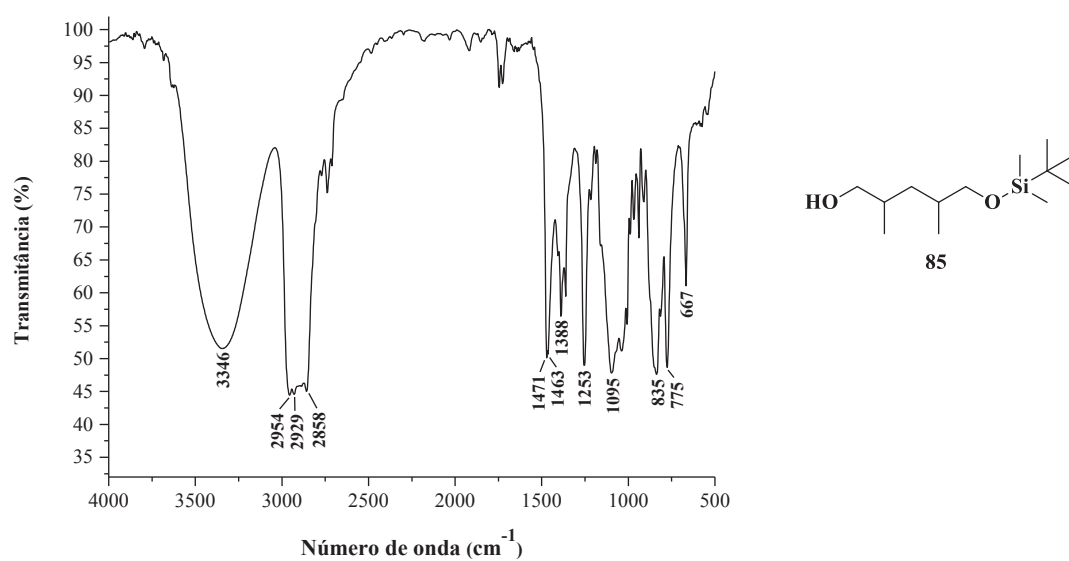
**E- 42:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **80**



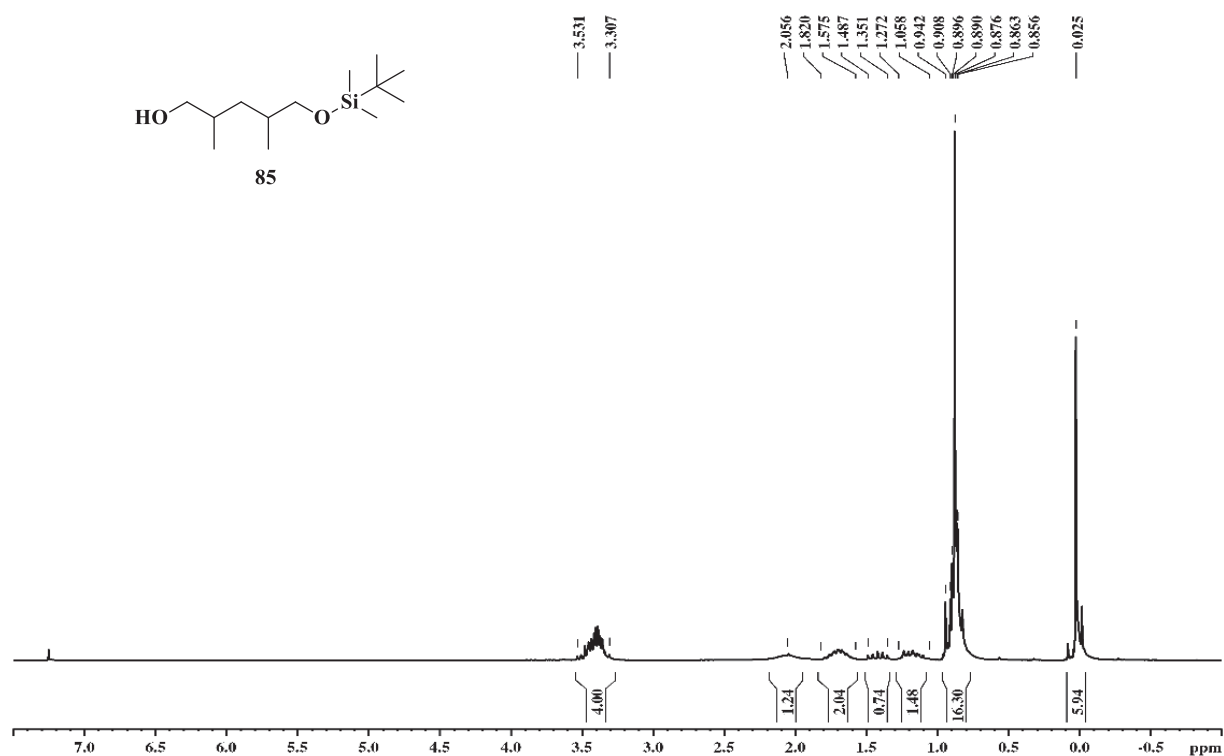
**E- 43:** Espectro de massas (70eV) do composto **85**



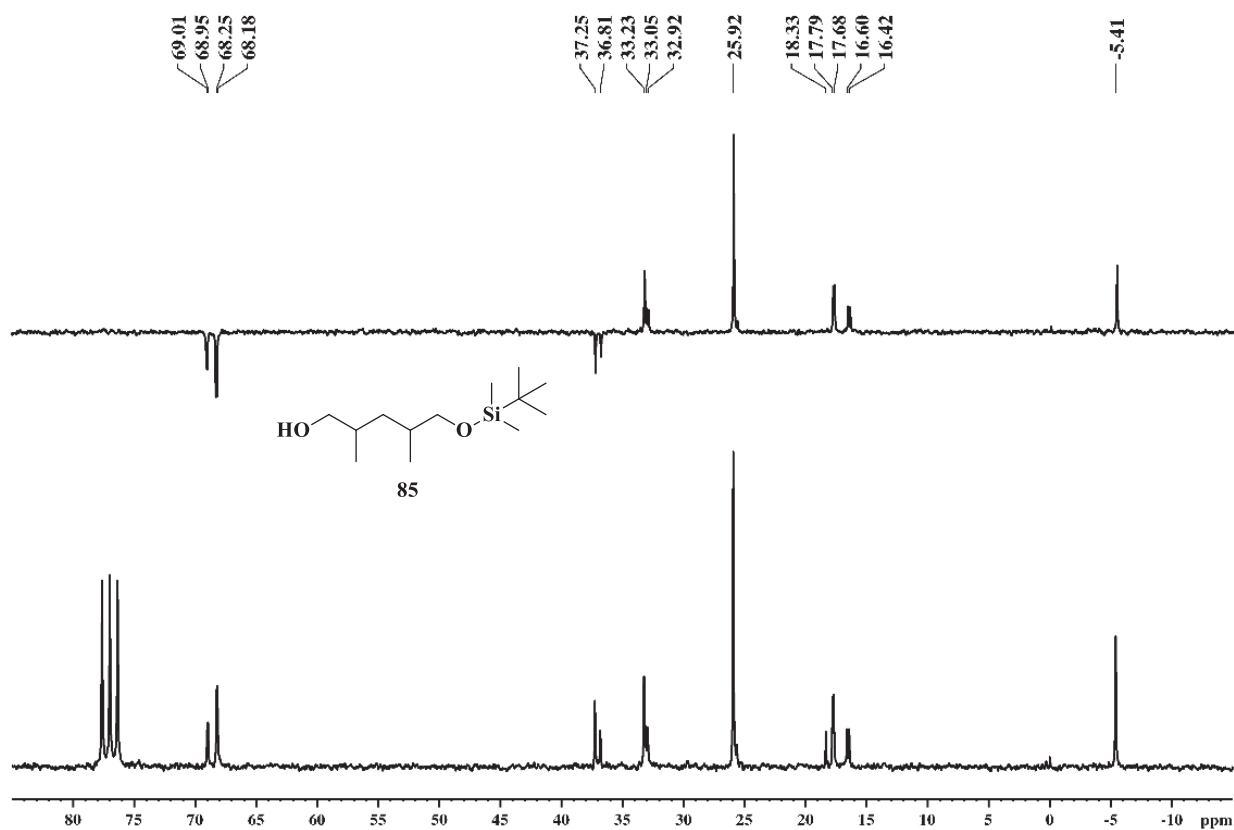
**E- 44:** Espectro na região do infravermelho do composto **85**



E- 45: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-85

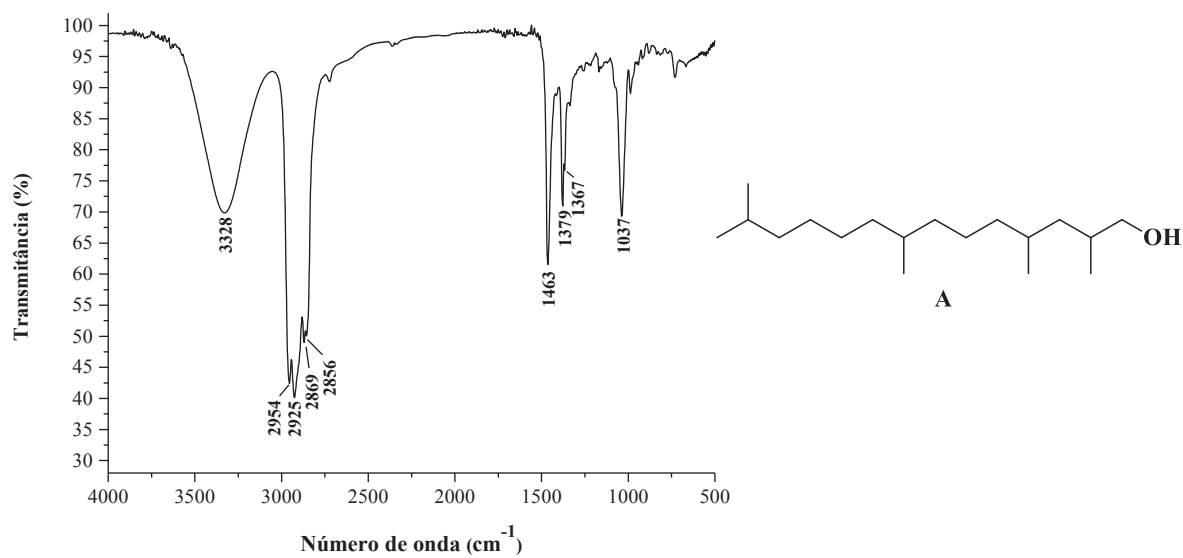


E- 46: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac*-85

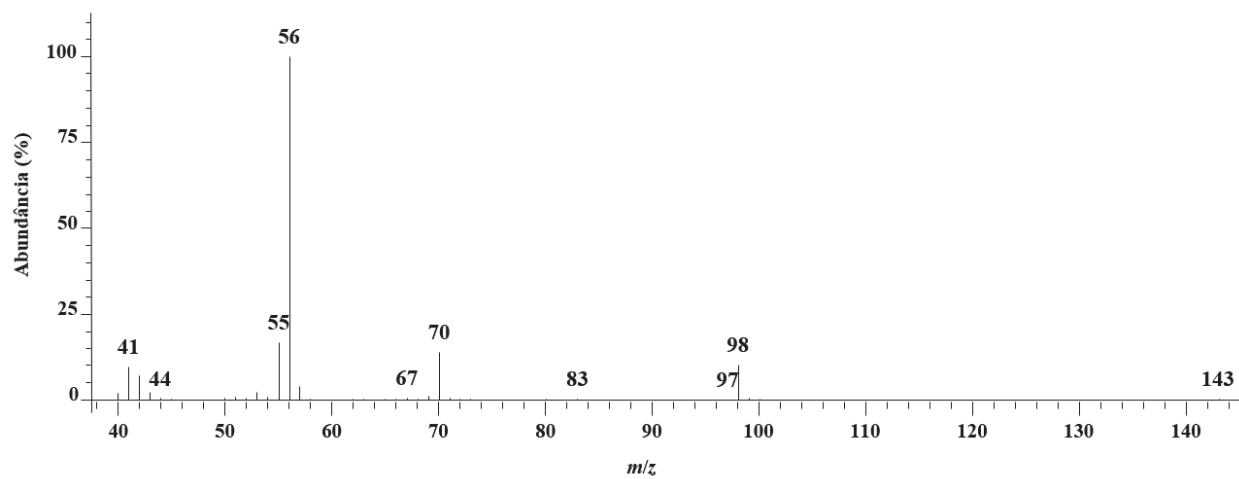
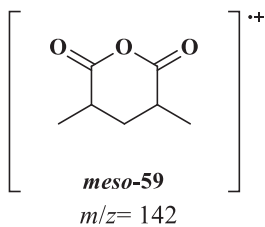




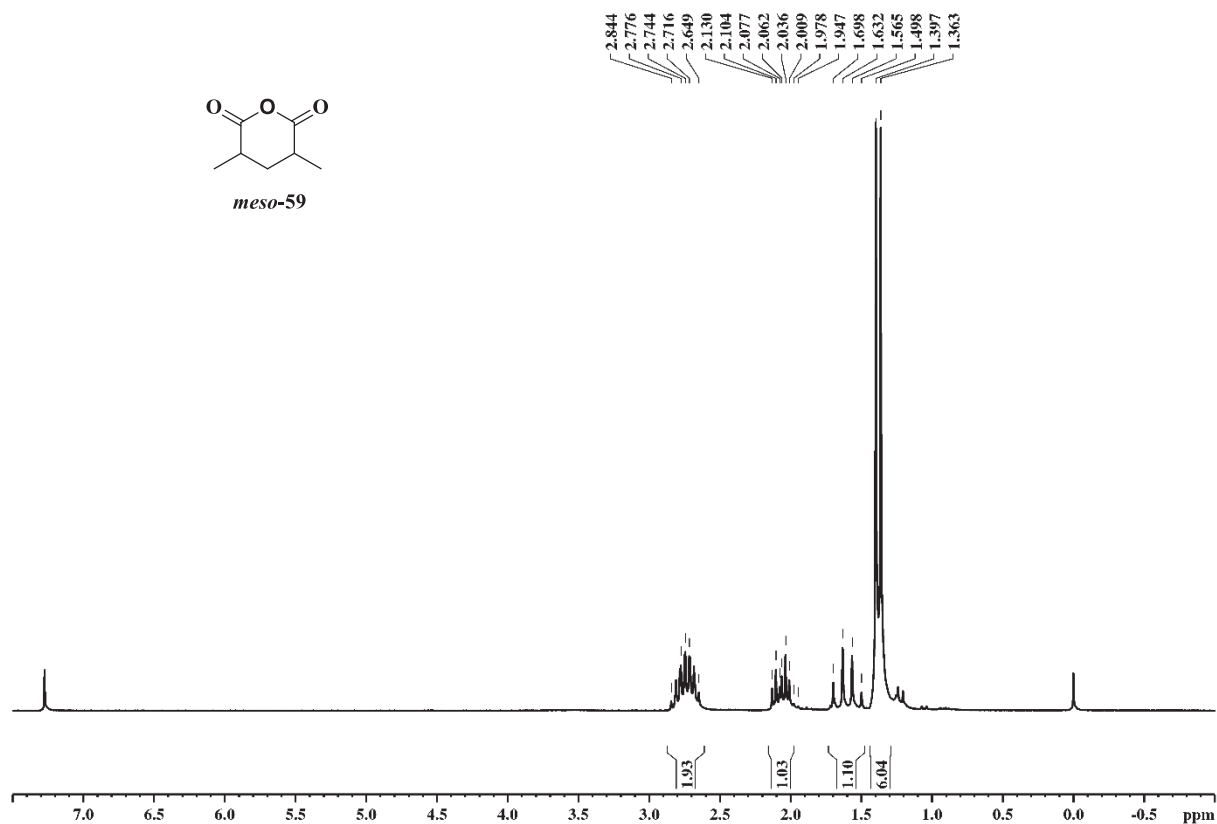
**E- 47:** Espectro na região do infravermelho do álcool **A**



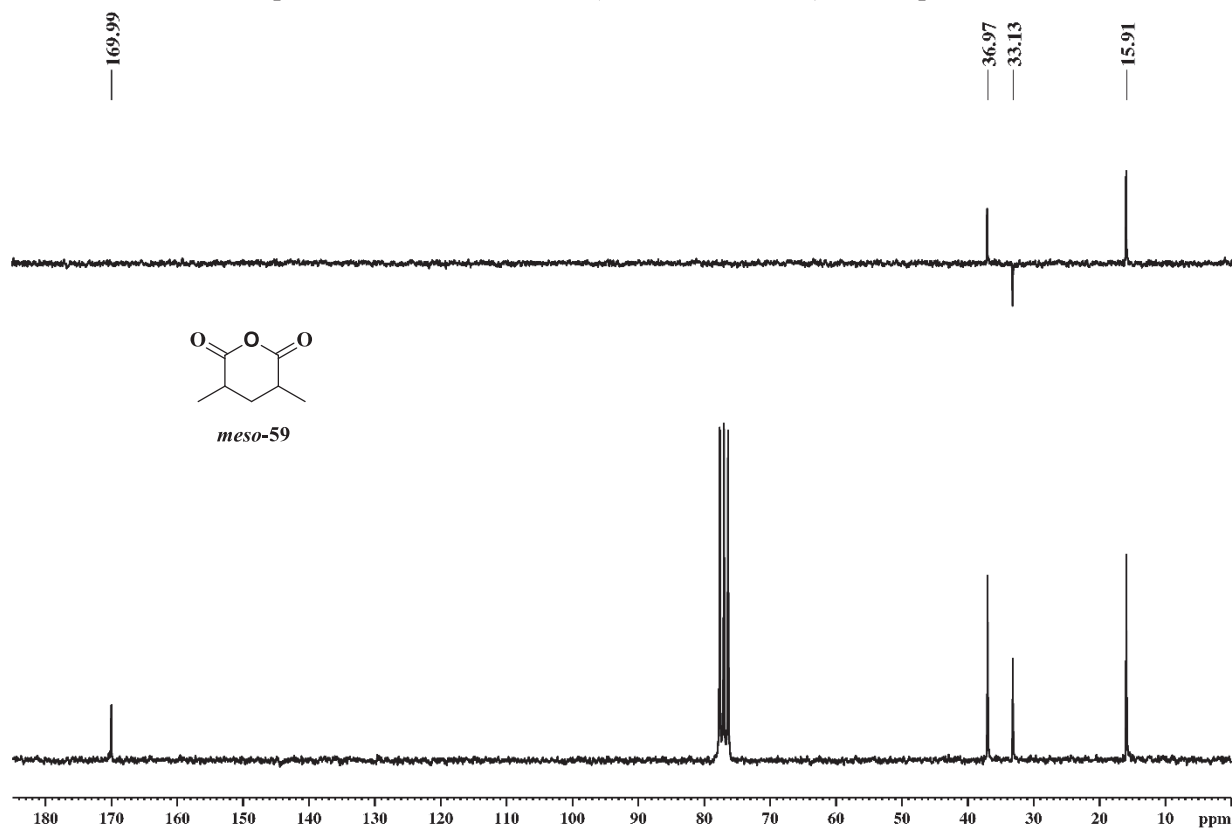
**E- 48:** Espectro de massas (70eV) do composto *meso*-**59**



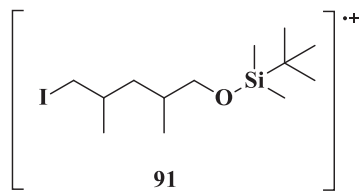
**E- 50:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *meso*-59



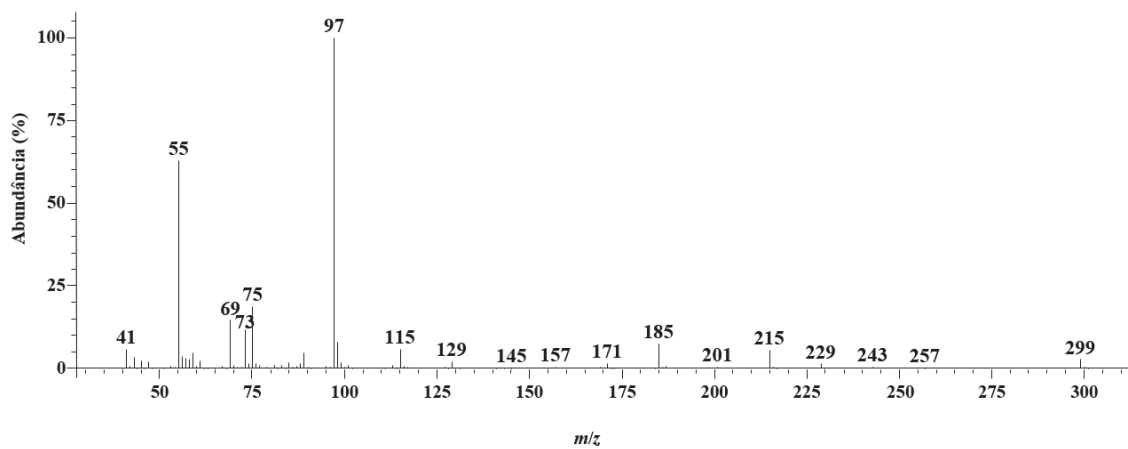
**E- 49:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *meso*-59



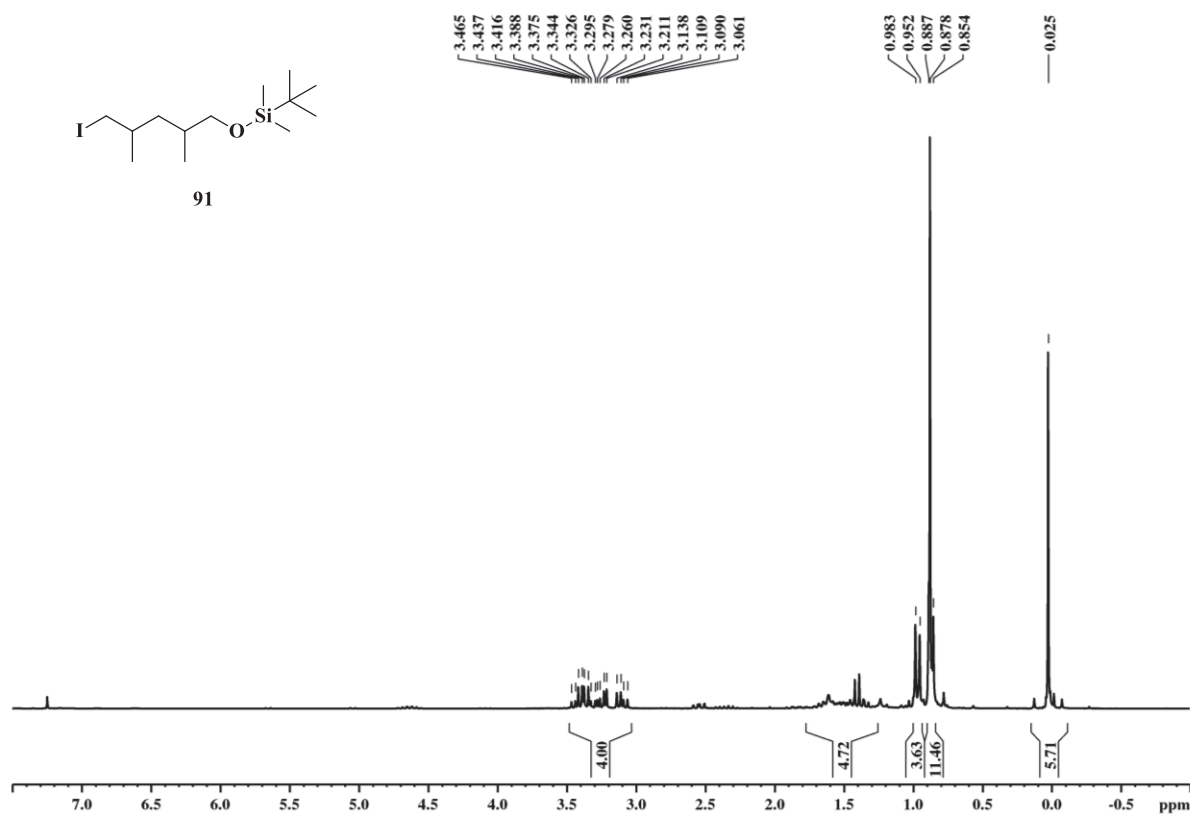
**E- 51:**Espectro de massas (70eV) do composto **91**



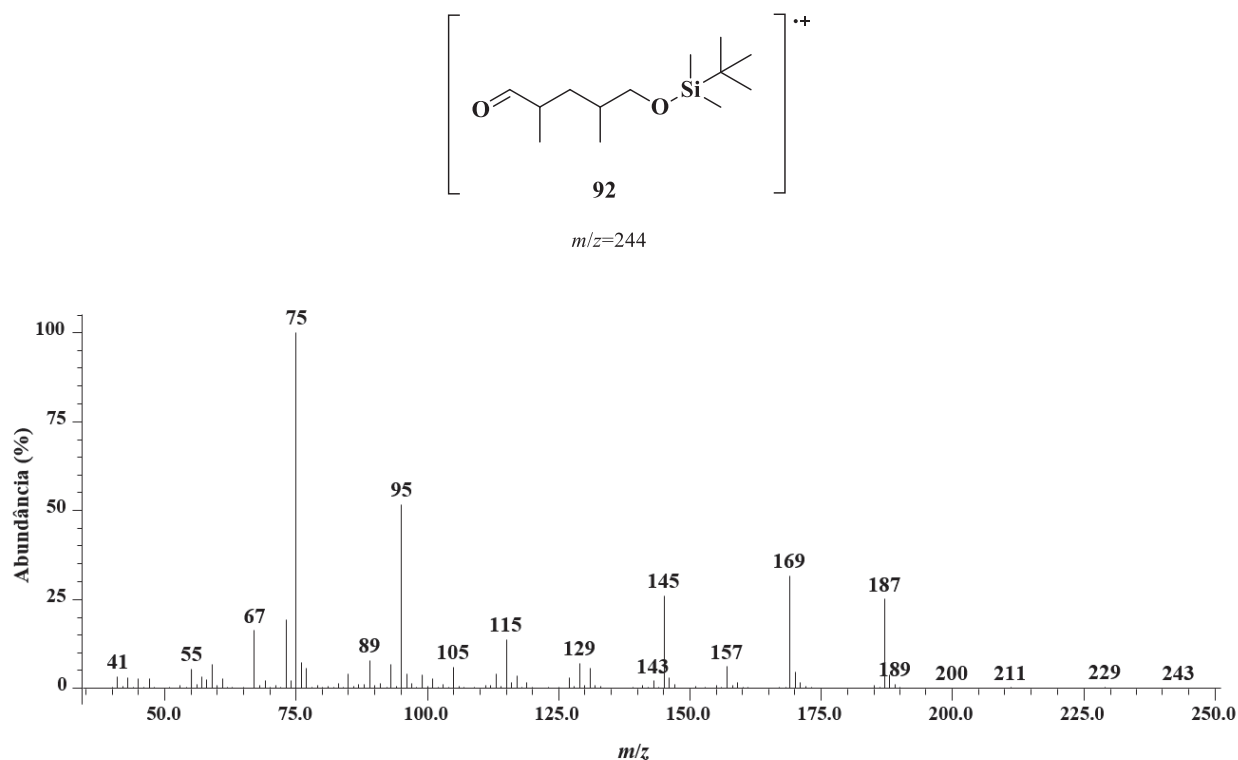
$m/z=356$



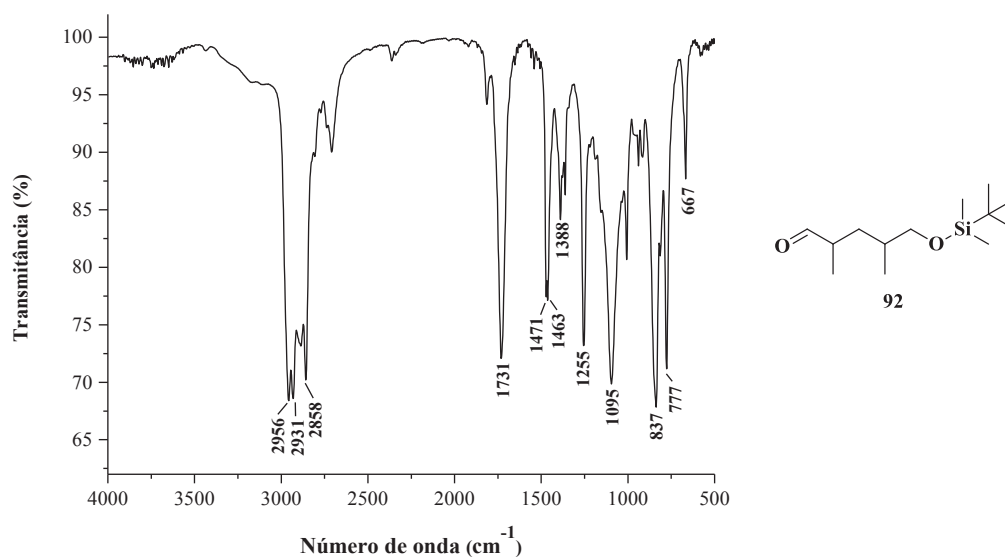
**E- 52:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2,4-*sin*-**91**



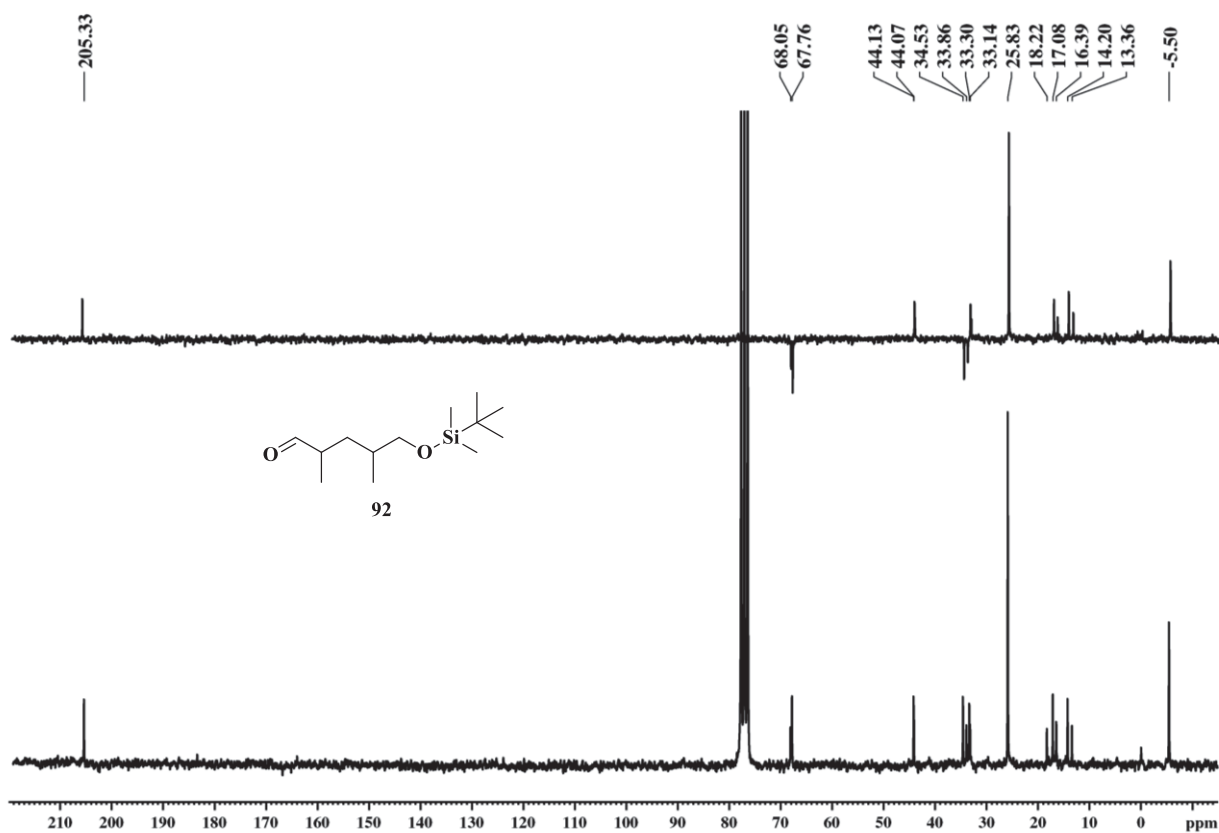
**E- 53:**Espectro de massas (70eV) do composto **92**



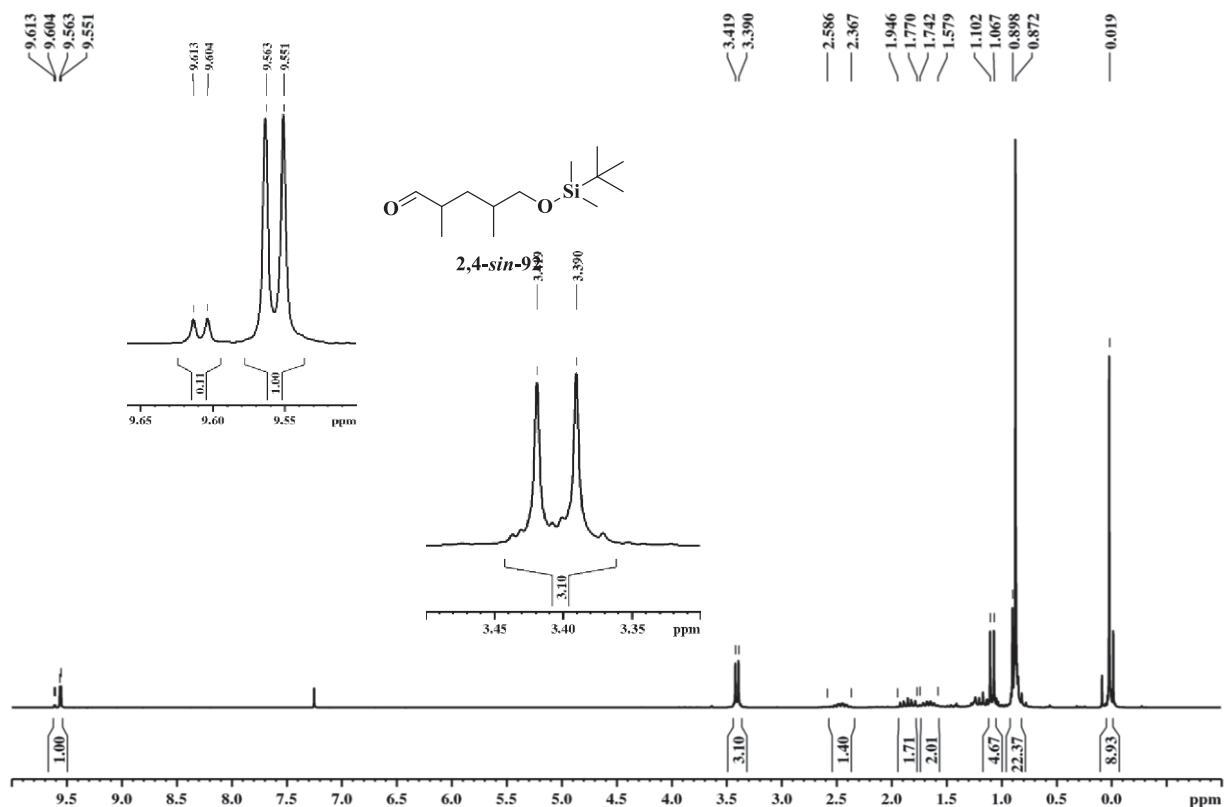
**E- 54:**Espectro na região do infravermelho do composto **92**



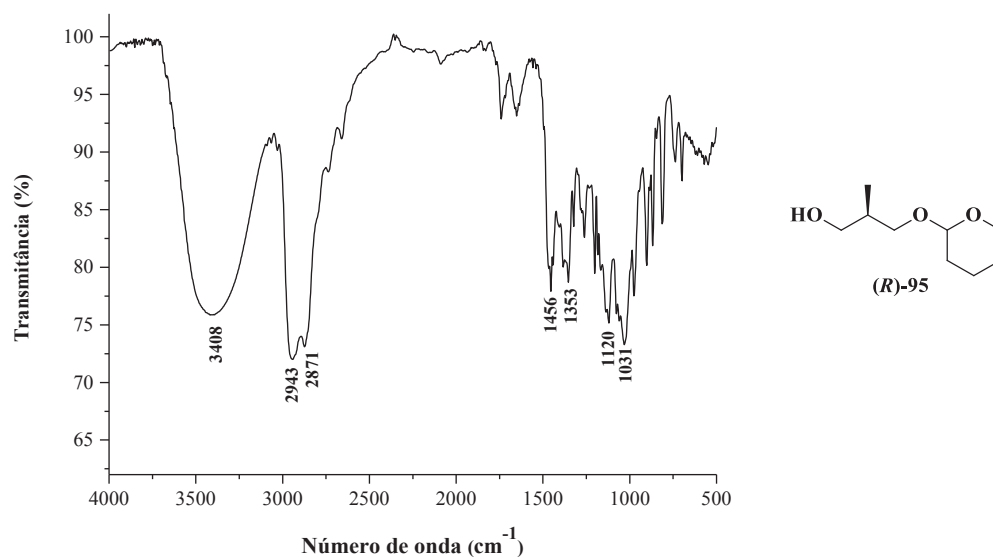
E- 56: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto *rac-92*



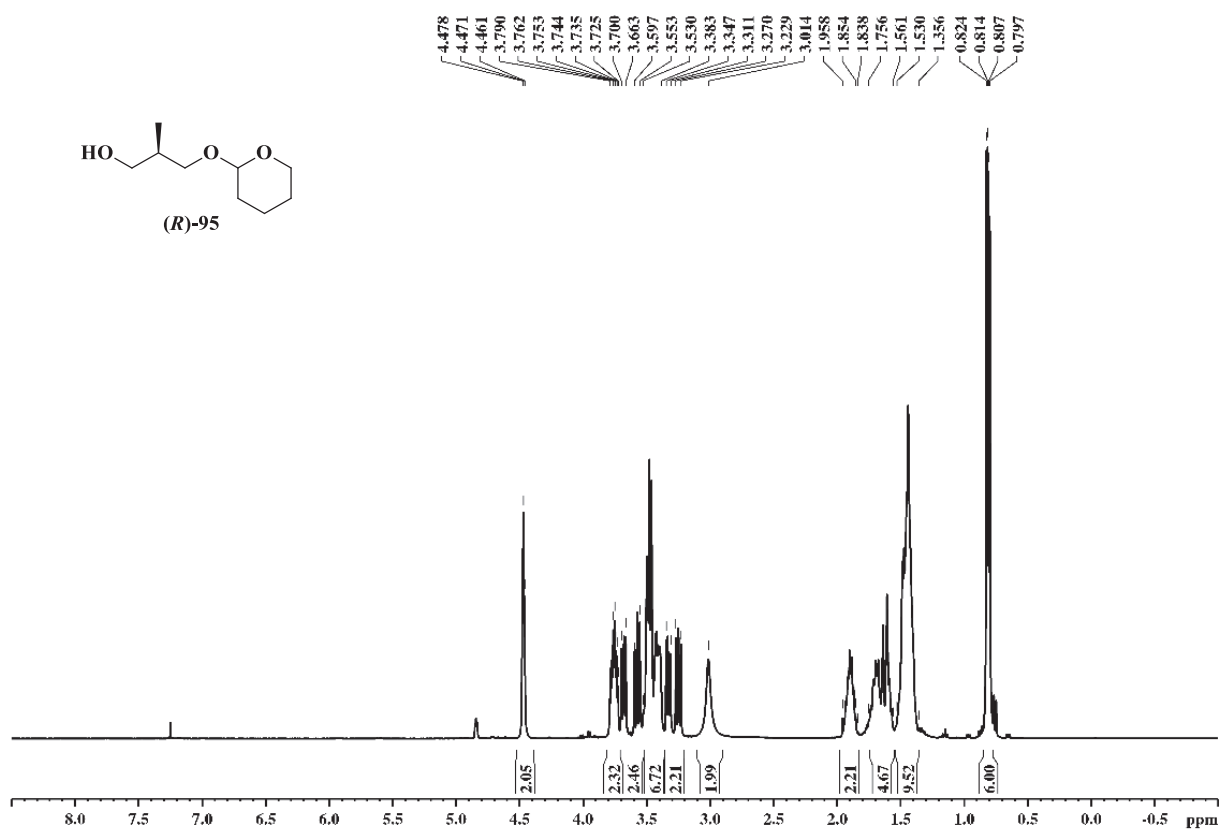
E- 55: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 2,4-*sin-92*



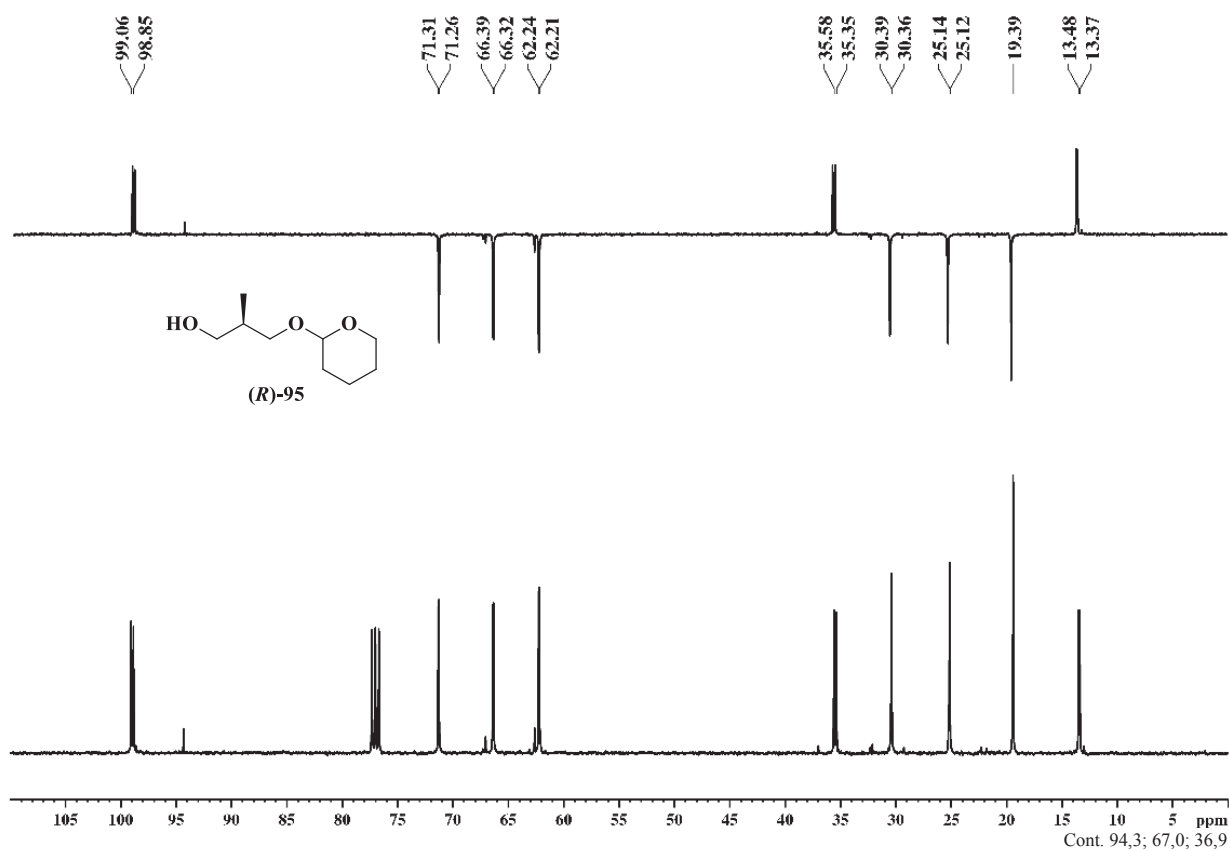
**E- 57:** Espectro na região do infravermelho do composto (*R*)-95



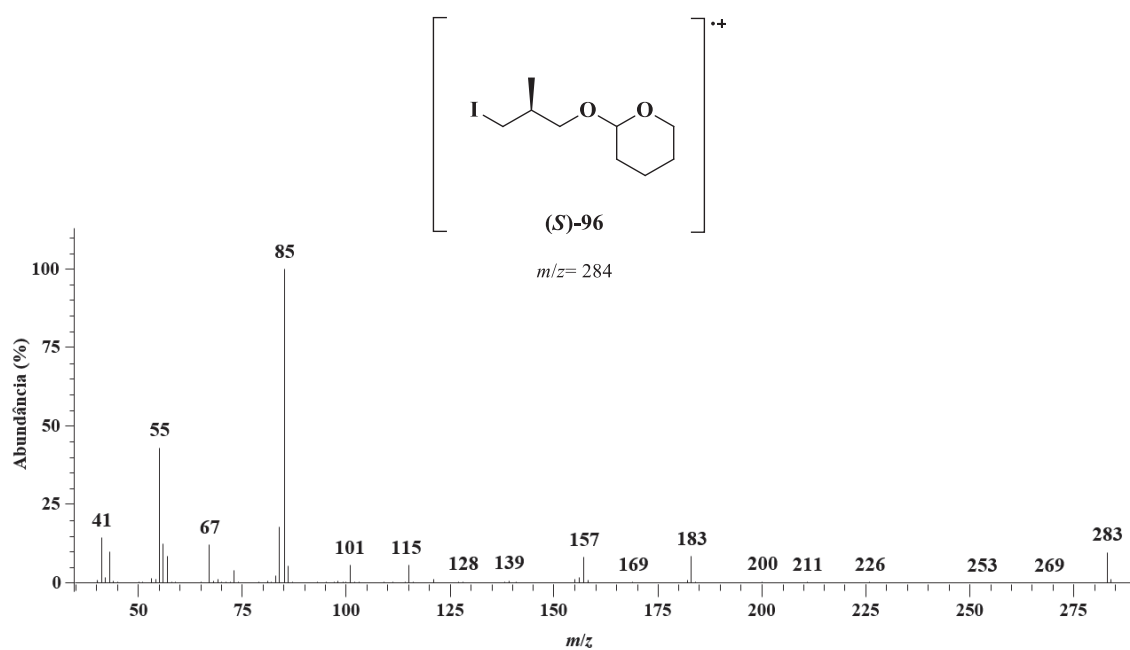
**E- 58:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400,0 MHz- CDCl<sub>3</sub>) do composto (*R*)-95



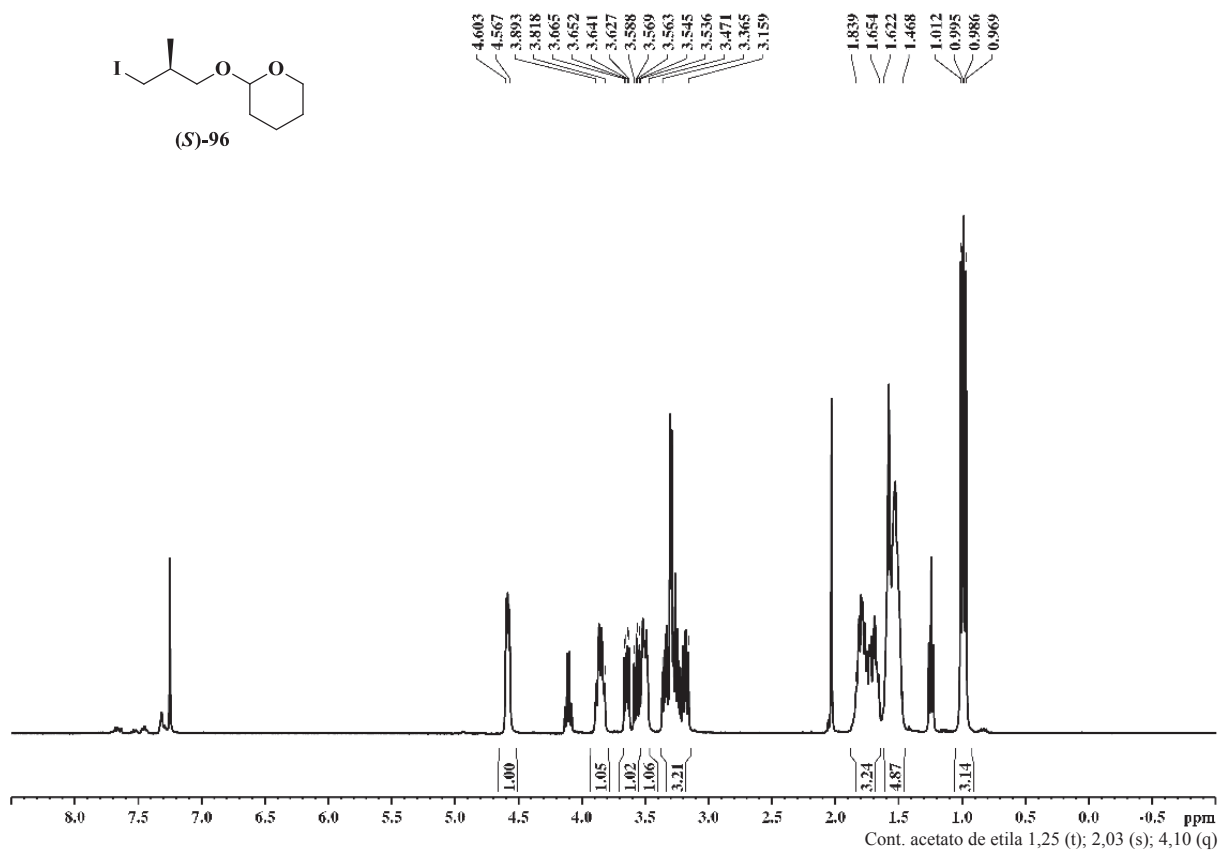
E- 59: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-95



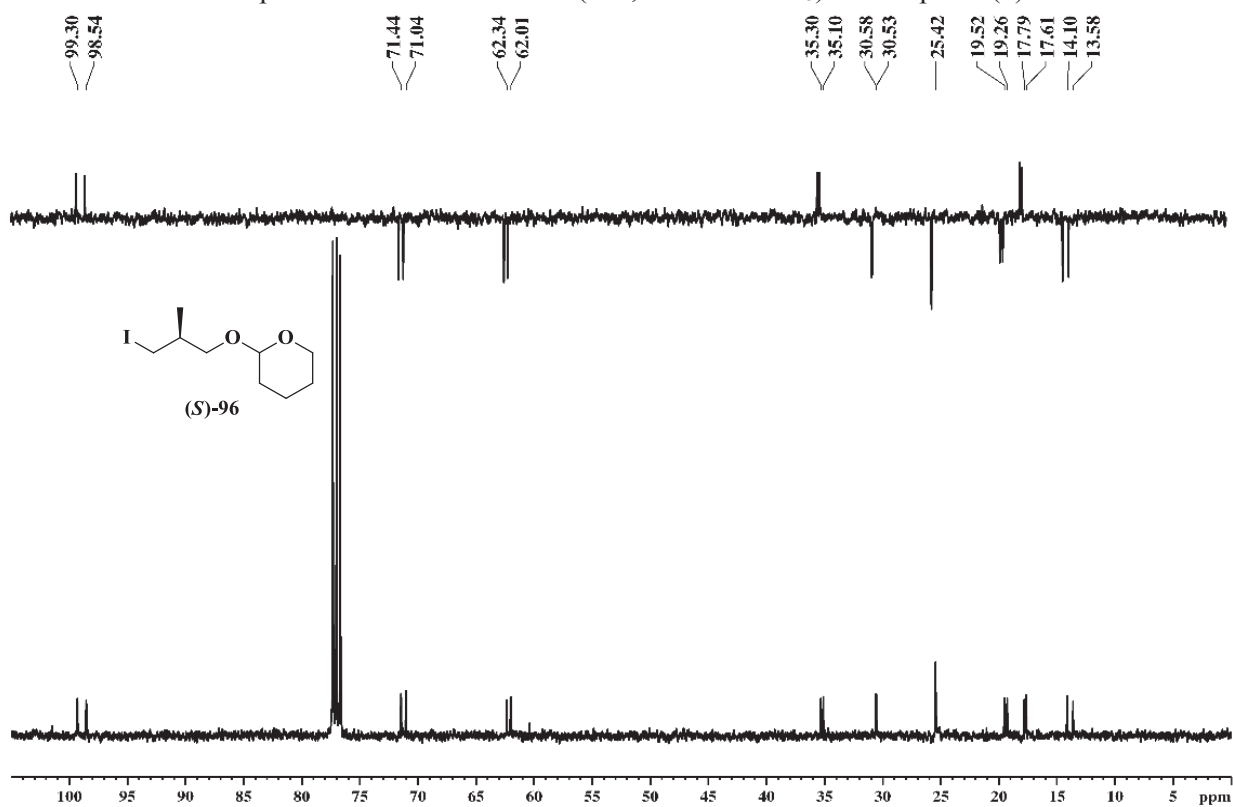
E- 60: Espectro de massas (70eV) do composto (*S*)-96



**E- 61:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*S*)-**96**

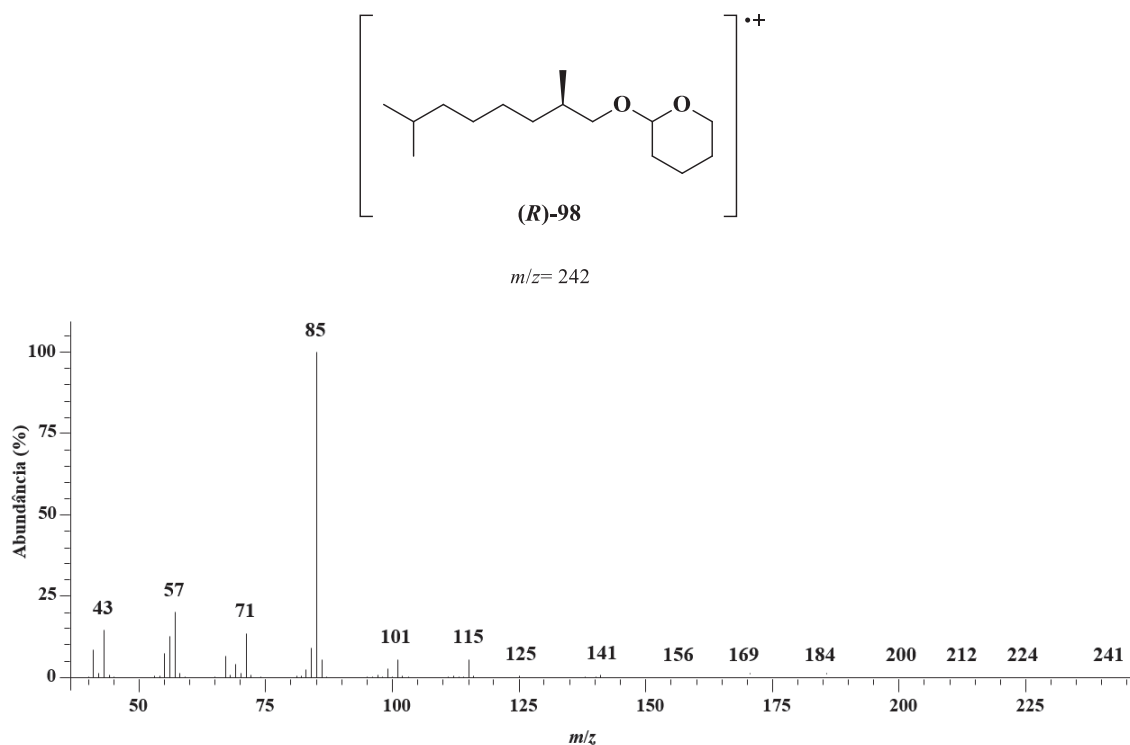


**E- 62:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (100,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*S*)-**96**

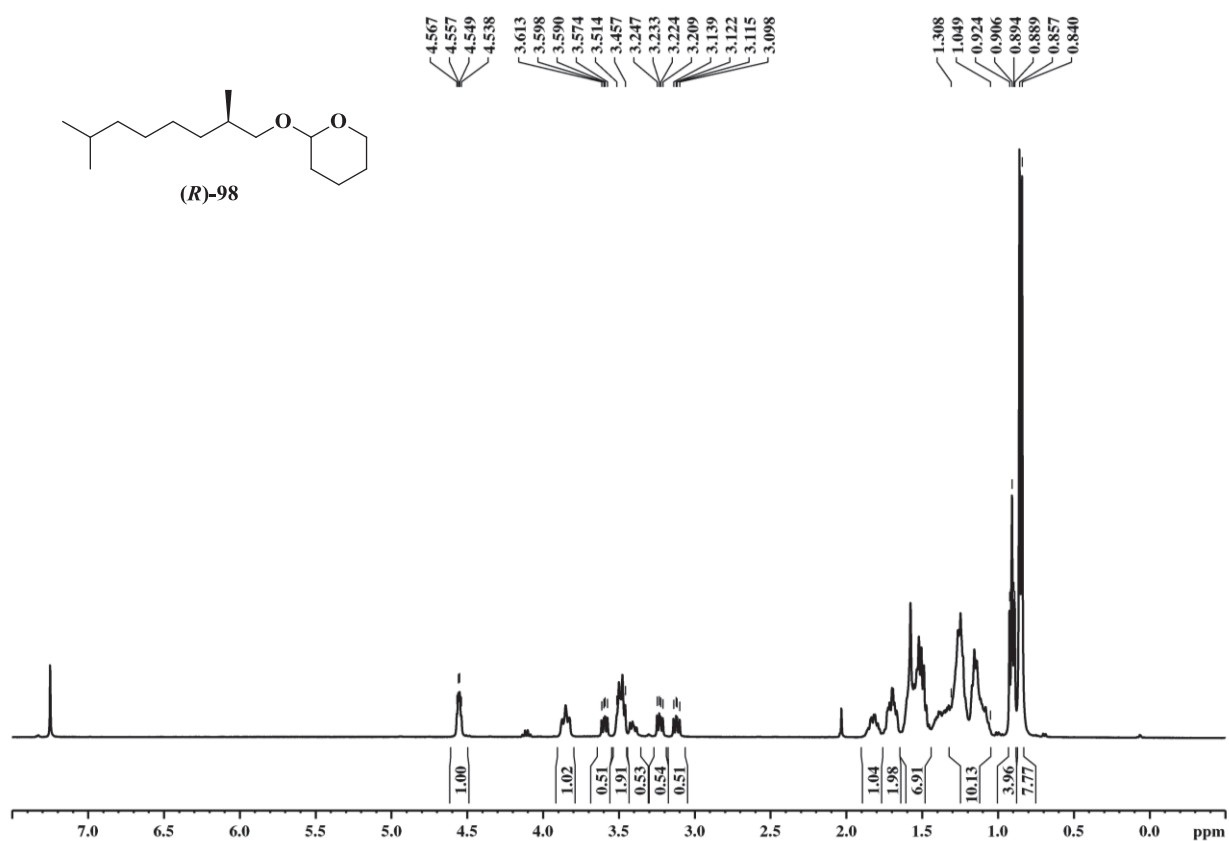




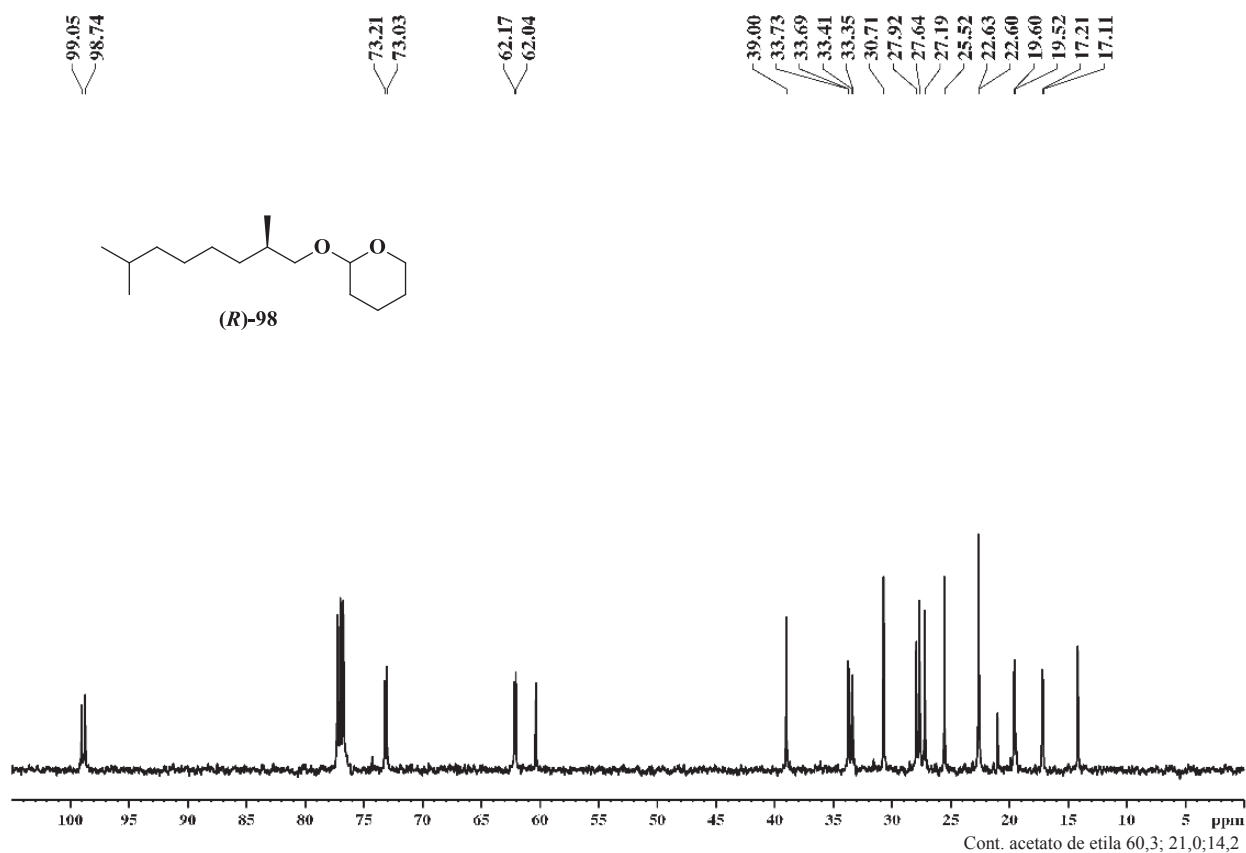
**E- 63:** Espectro de massas (70eV) do composto (*R*)-**98**



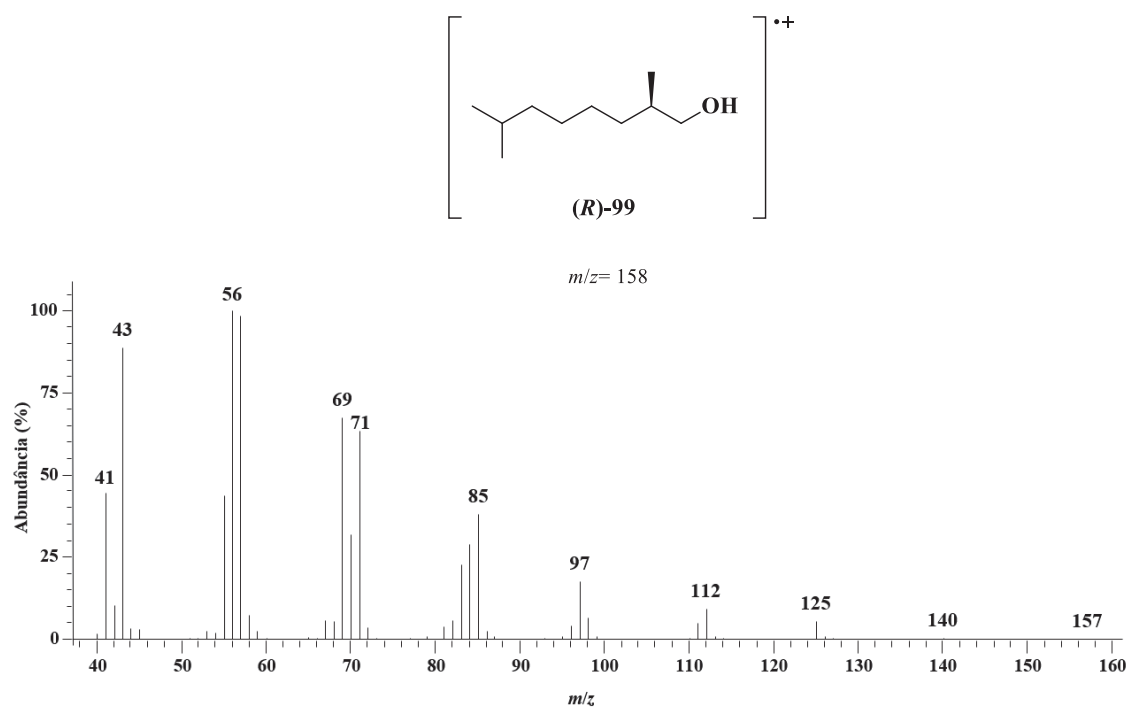
**E- 64:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-**98**



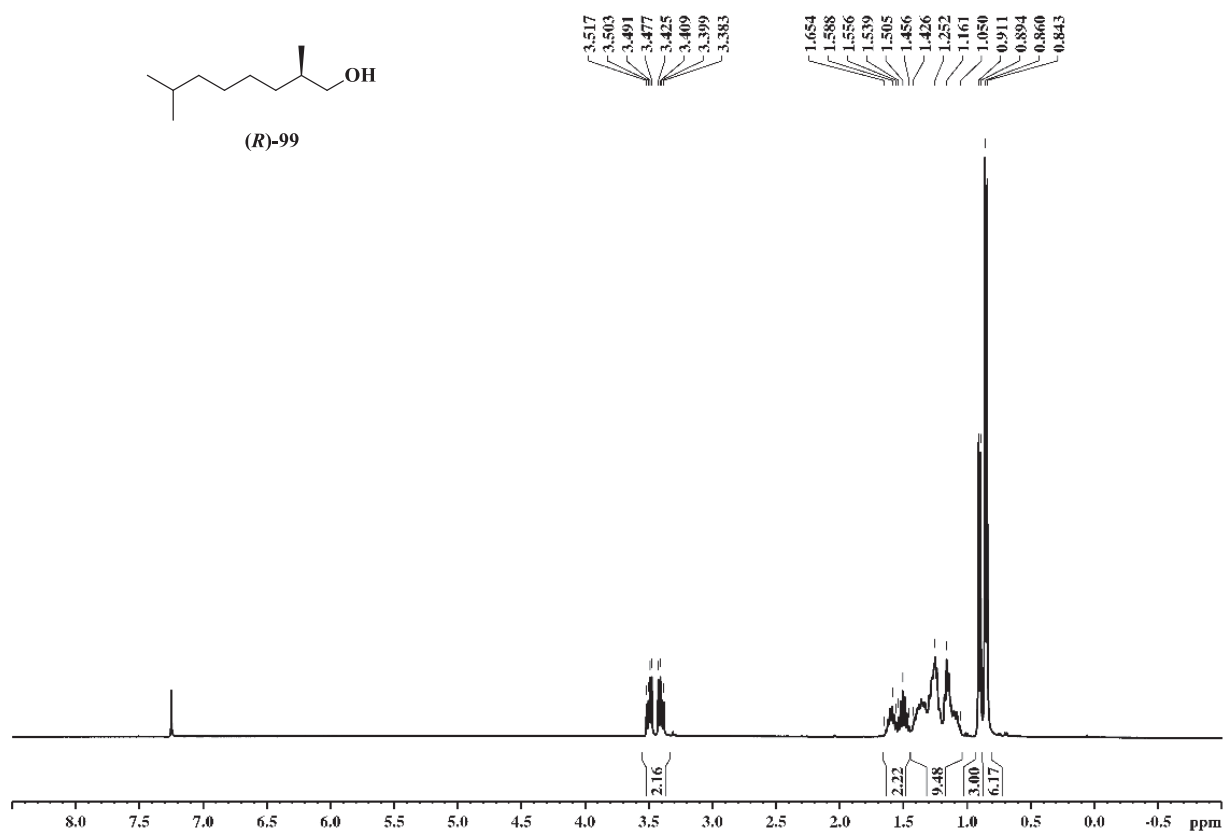
**E- 65:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-**98**



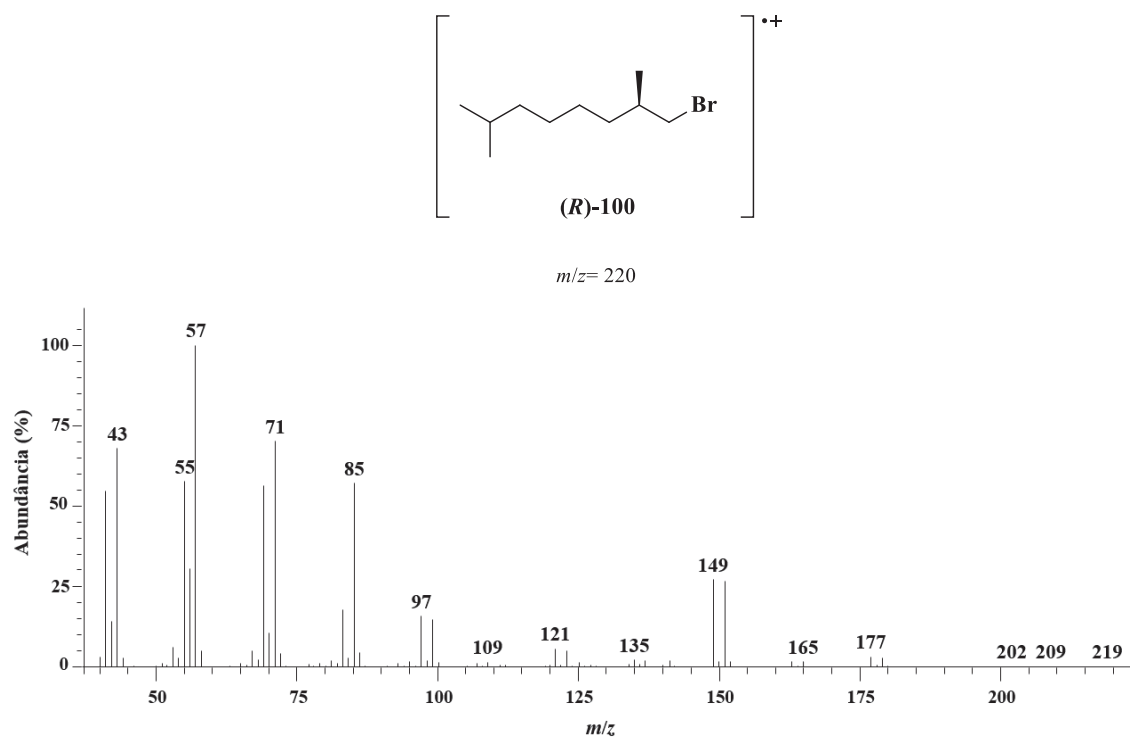
**E- 66:** Espectro de massas (70eV) do composto (*R*)-**99**



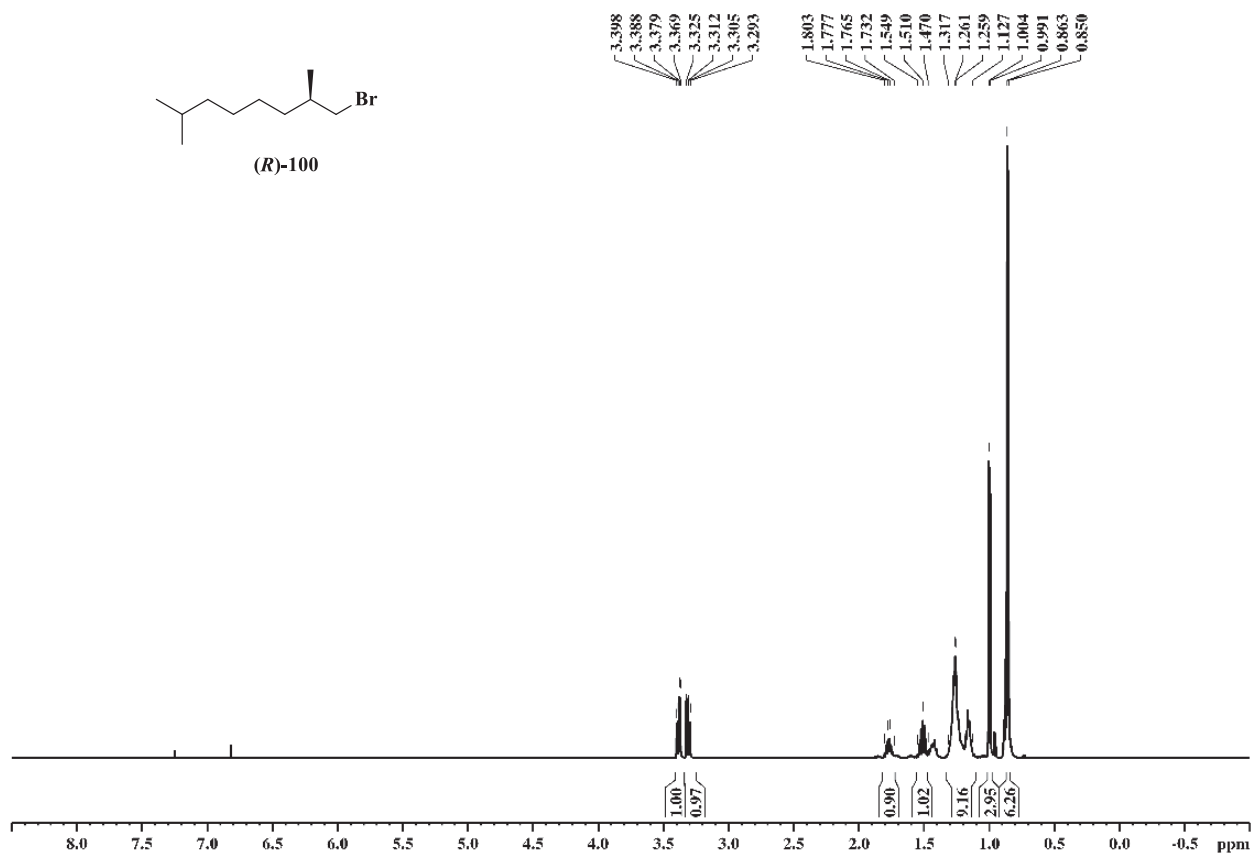
**E- 67:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-99



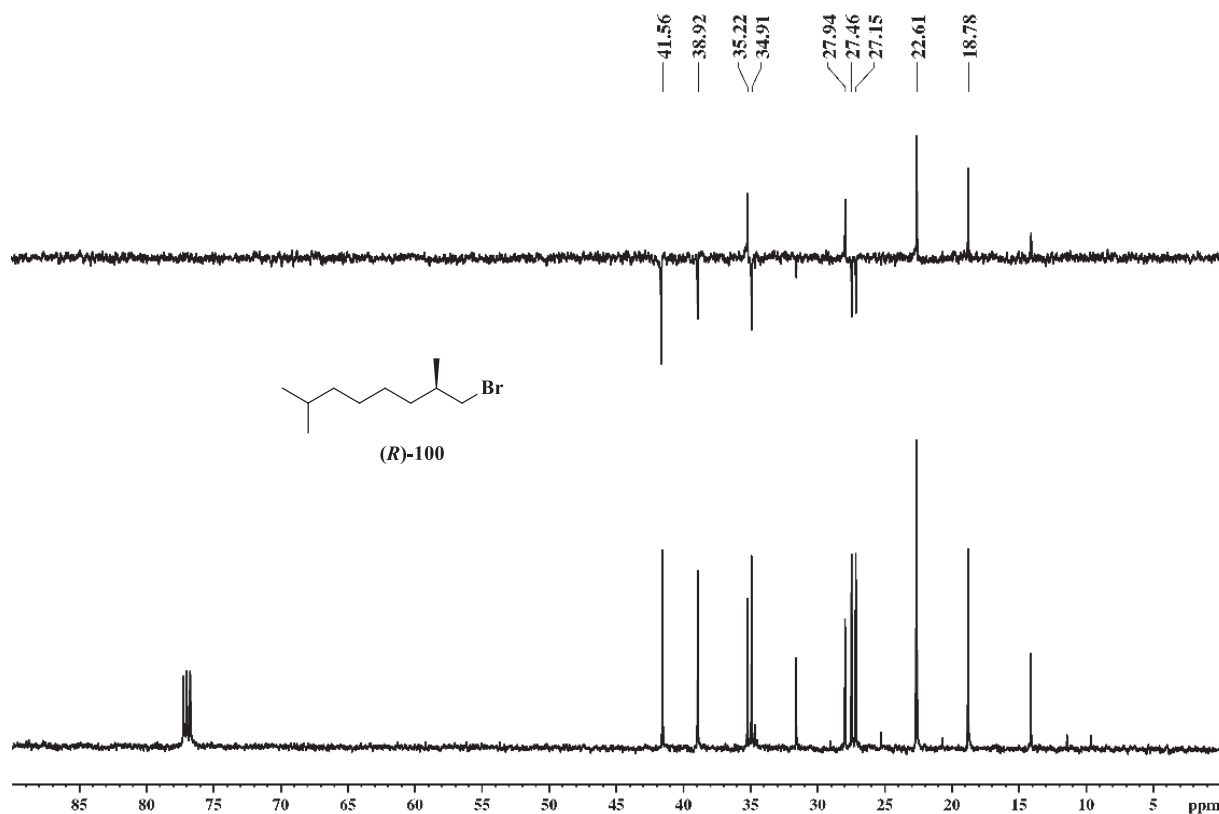
**E- 68:** Espectro de massas (70eV) do composto (*R*)-100



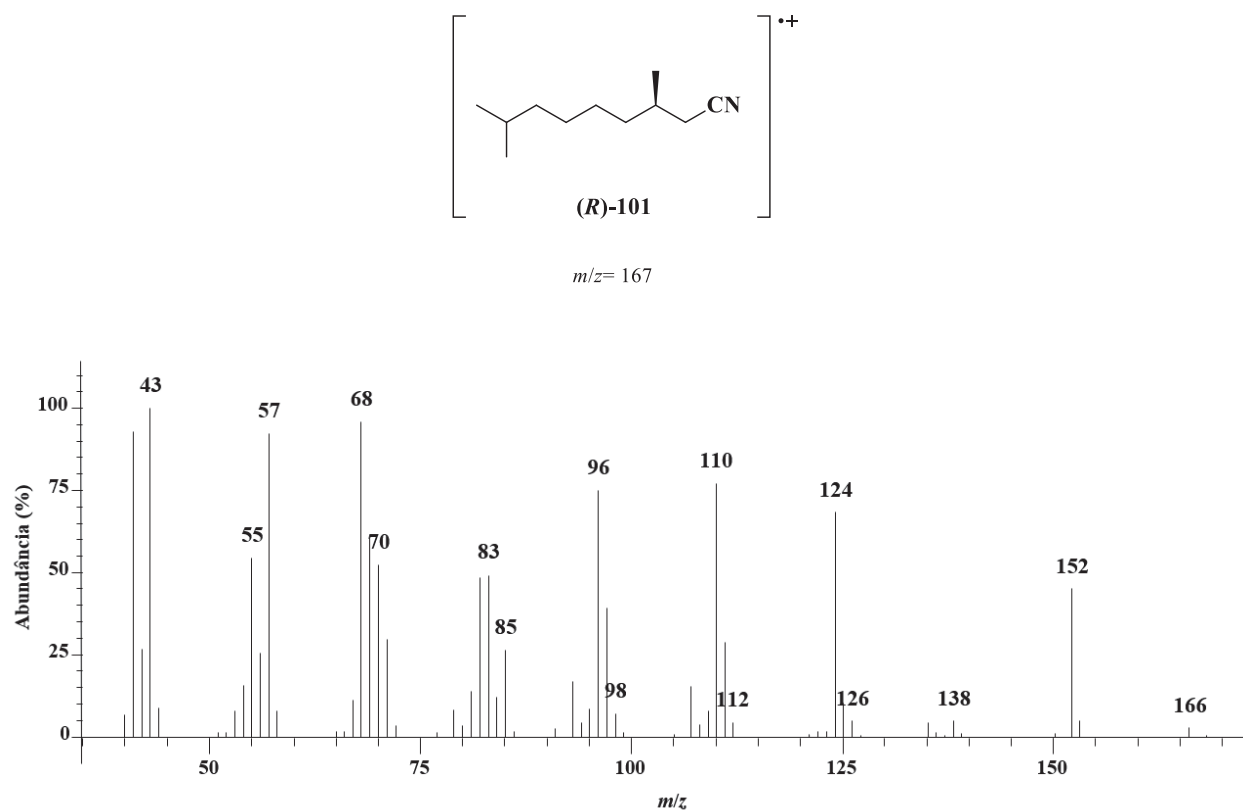
**E- 69:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-**100**



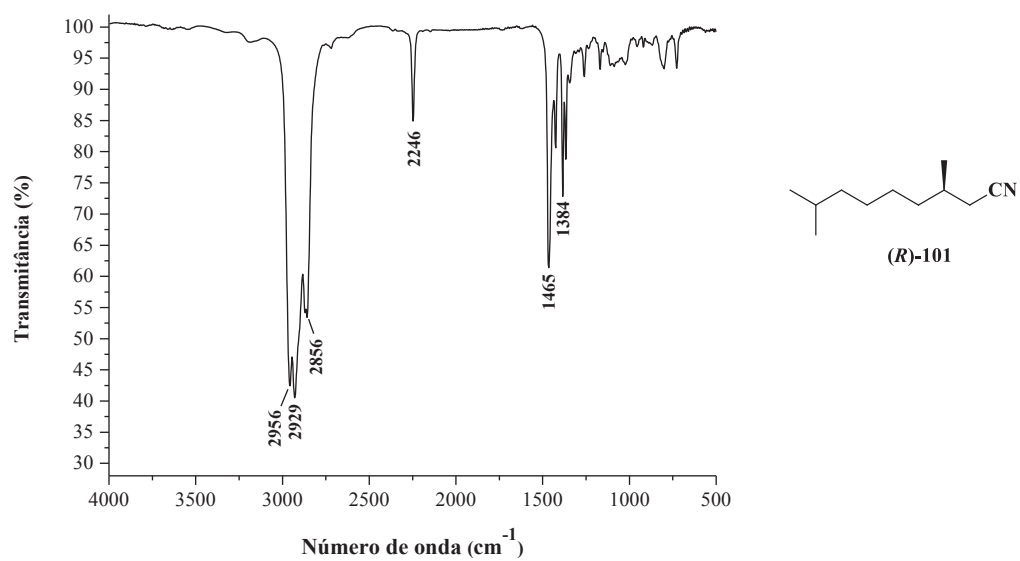
**E- 70:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (125,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-**100**



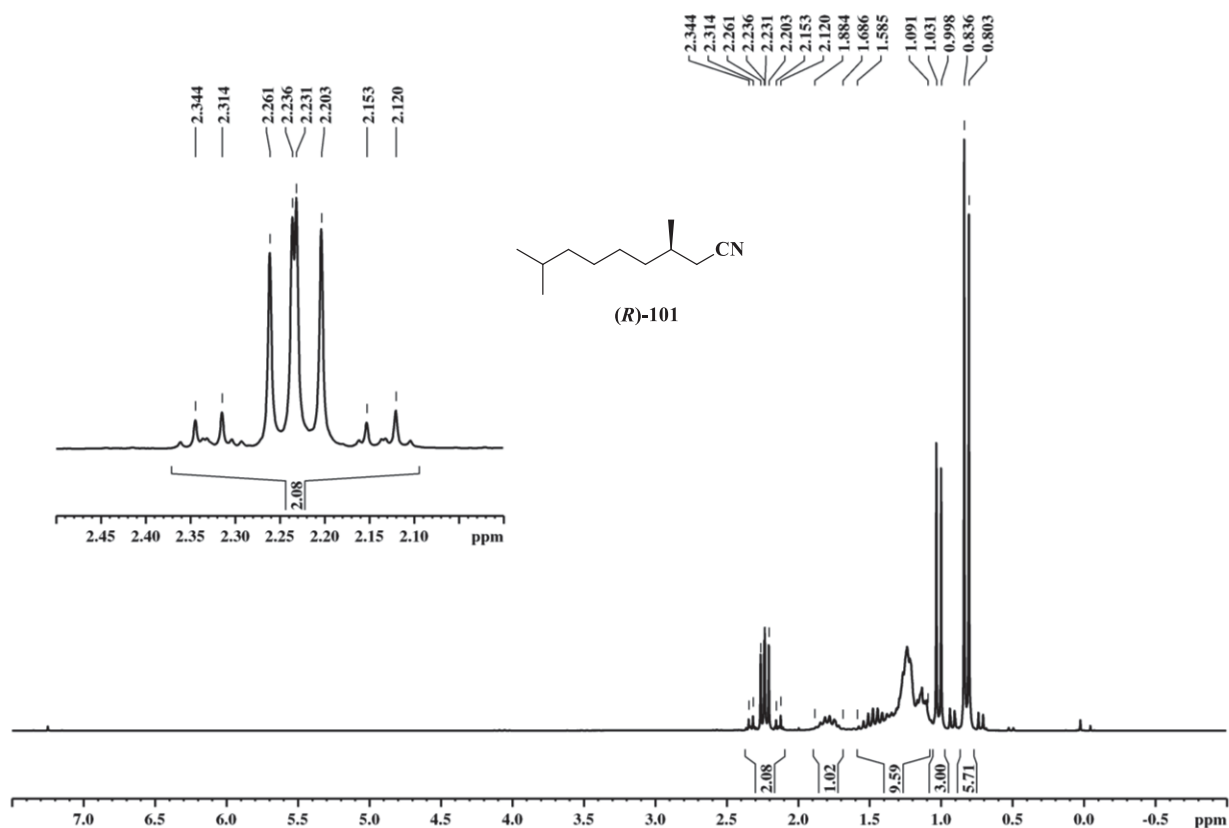
**E- 71:** Espectro de massas (70eV) do composto (*R*)-**101**



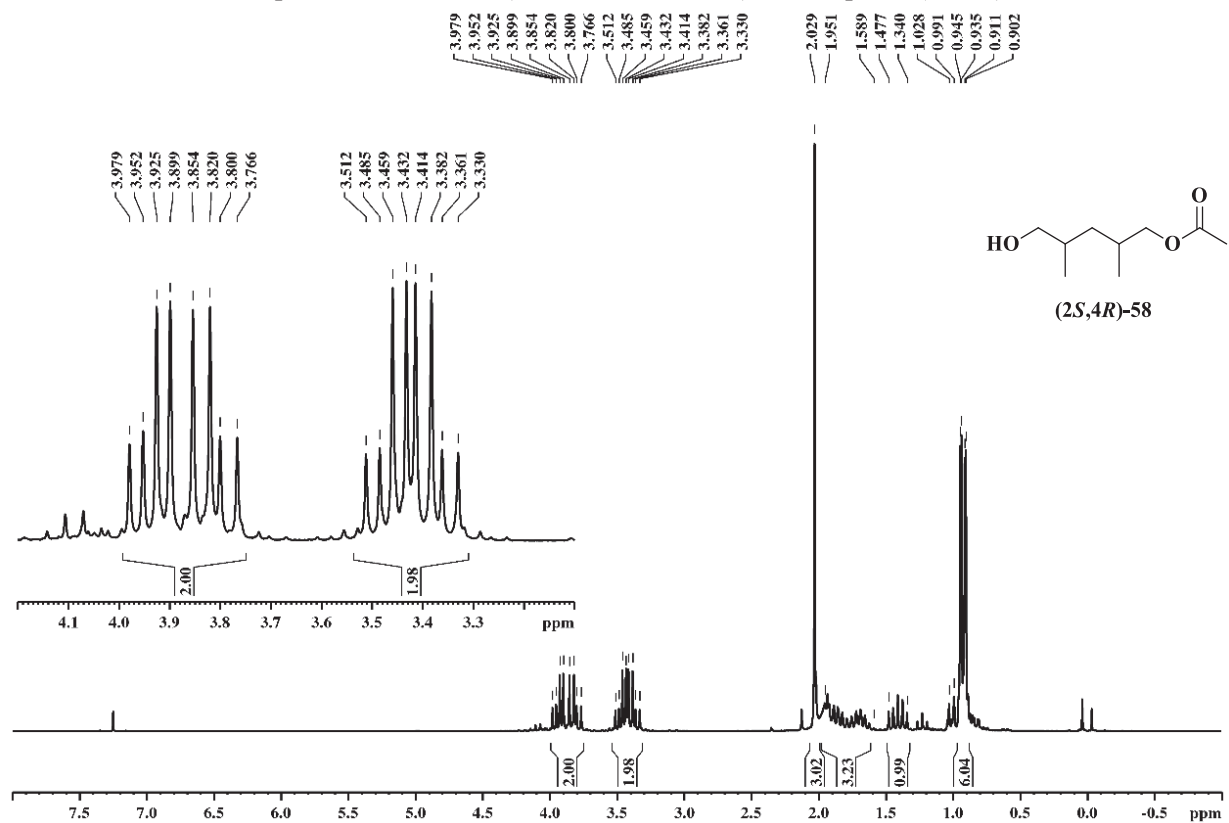
**E- 72:** Espectro na região do infravermelho do composto (*R*)-**101**



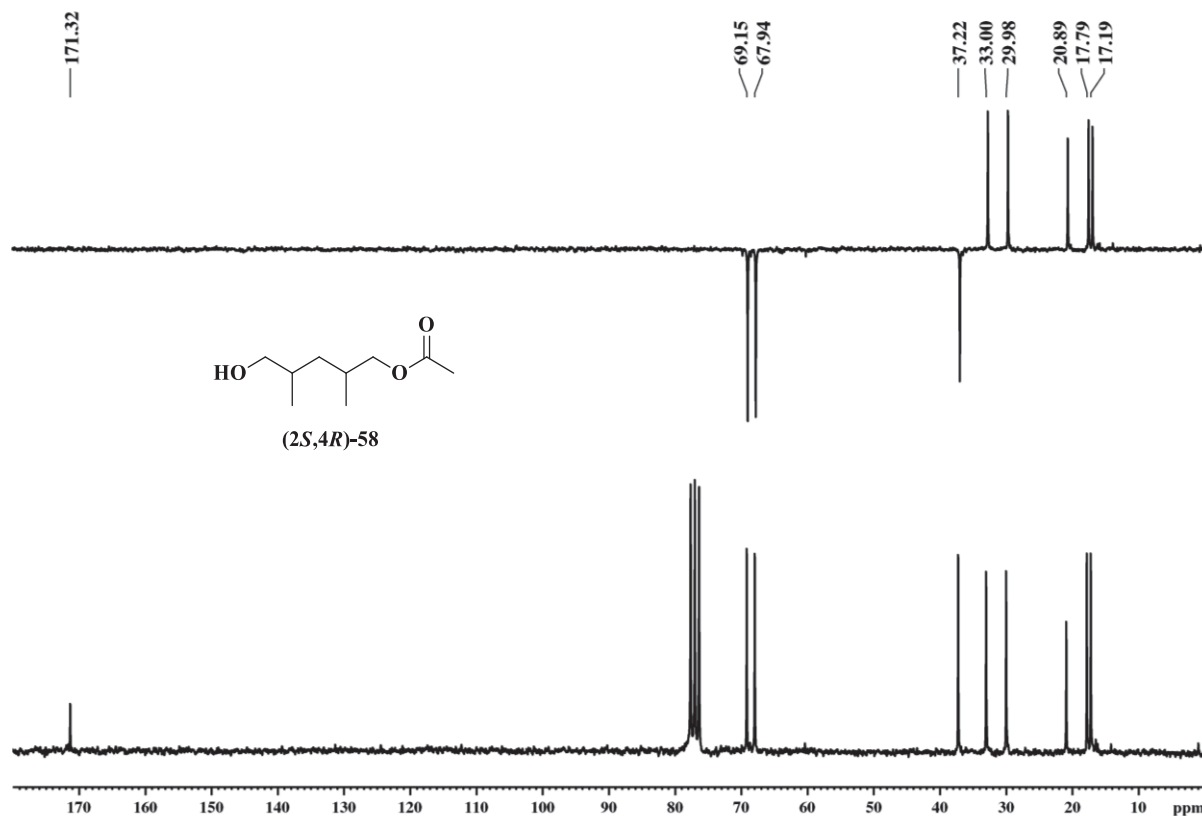
E- 74: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (*R*)-101



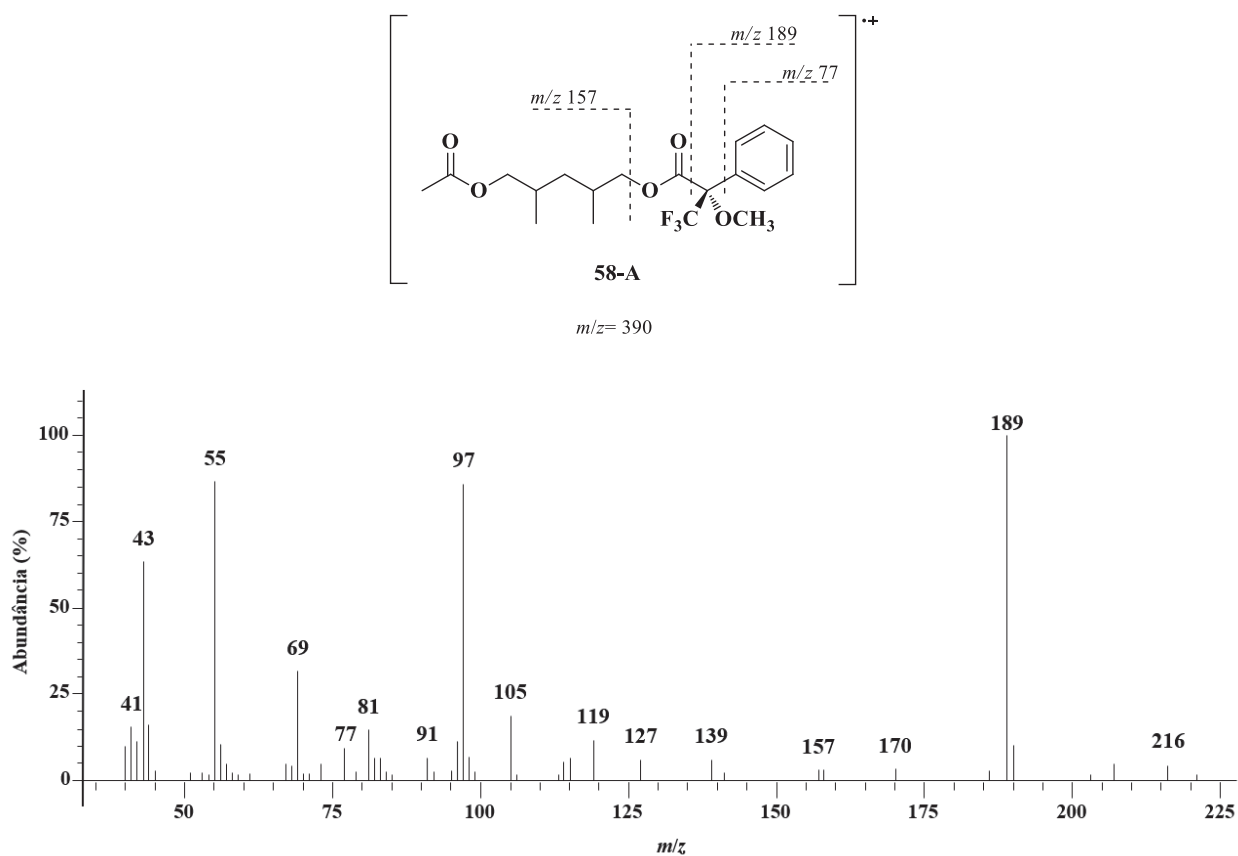
E- 73: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2*S*,4*R*)-58



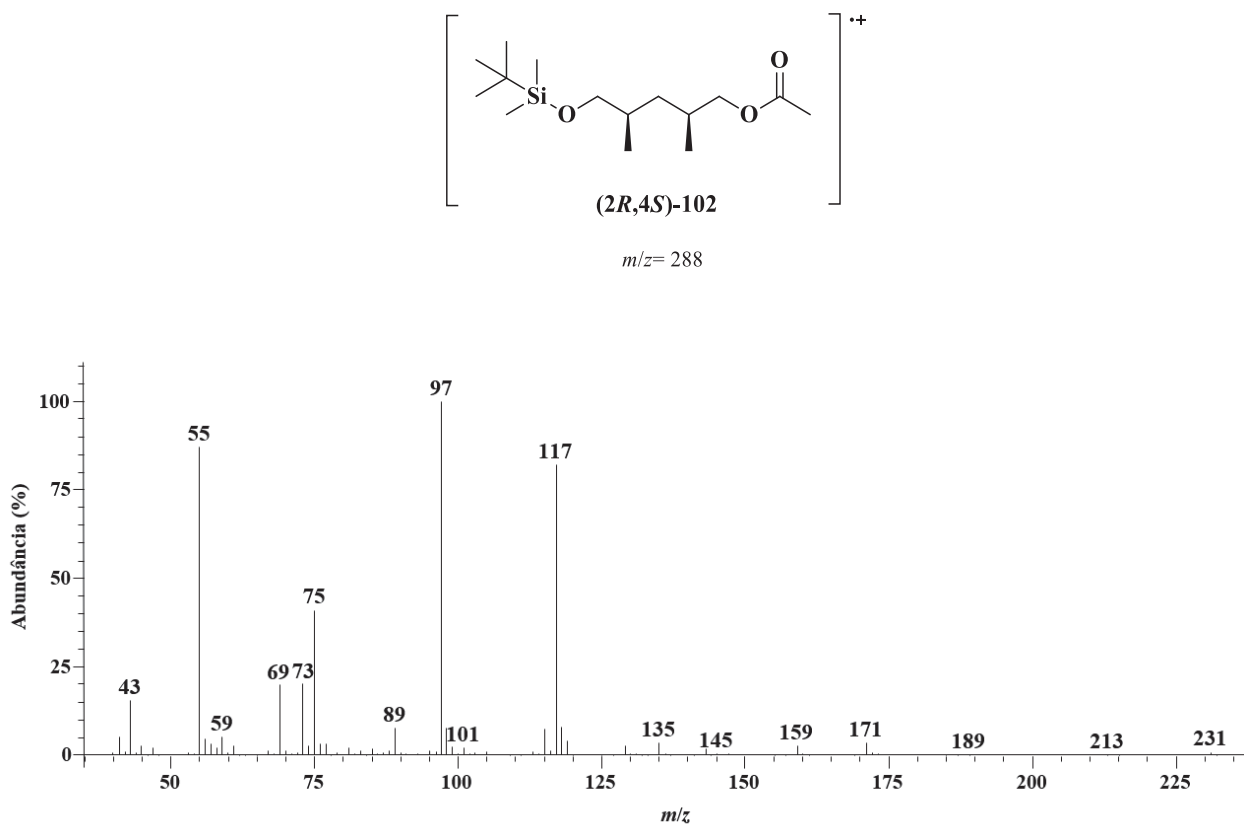
**E- 75:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2*S*,4*R*)-**58**



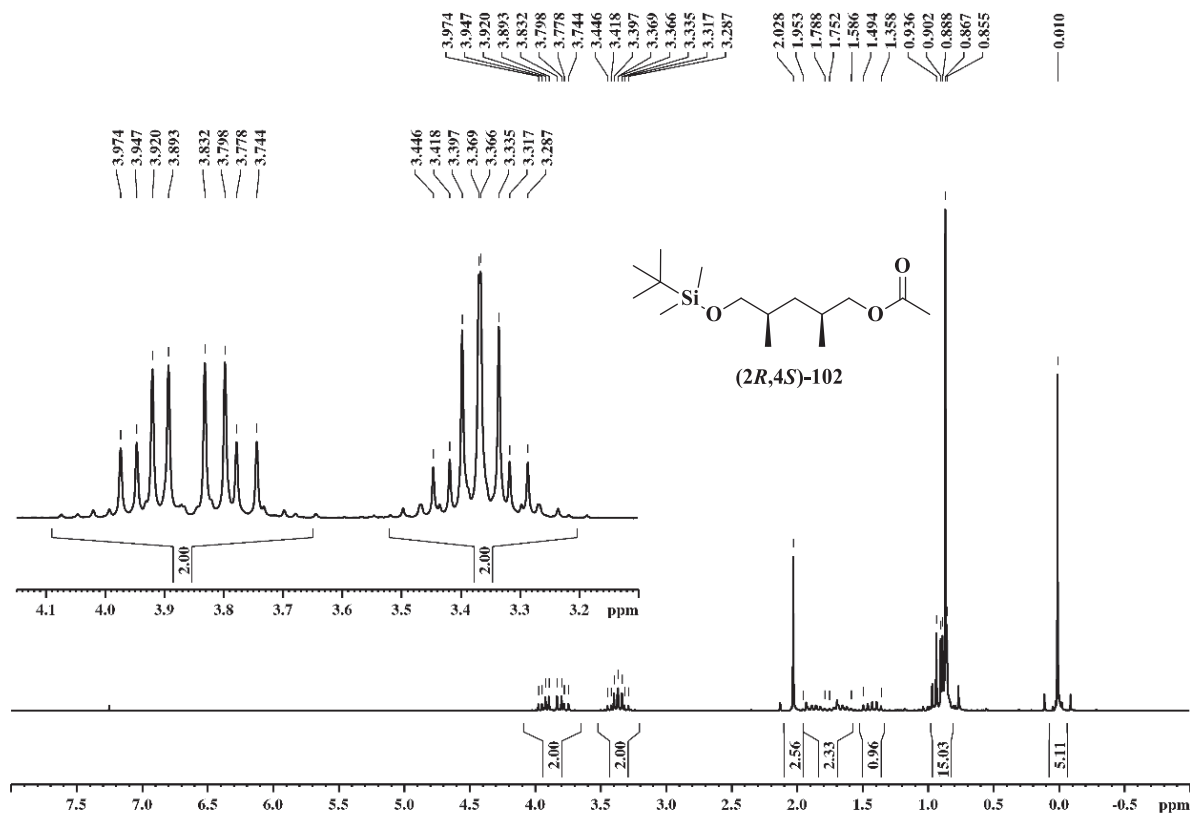
**E- 76:** Espectro de massas (70eV) do derivado **58-A**



E- 77: Espectro de massas (70eV) do composto (2*R*,4*S*)-102



E- 78: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (200,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2*R*,4*S*)-102





E- 79: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (50,0 MHz-  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (2*R*,4*S*)-102

